

Comunicação da Comissão relativa aos procedimentos comunitários de autorização de introdução no mercado dos medicamentos

(98/C 229/03)

INTRODUÇÃO

No âmbito da estratégia global para a realização de um mercado único para os medicamentos, foram criados diversos procedimentos para a concessão de autorizações de introdução no mercado. Em 1 de Janeiro de 1995, entraram em vigor dois novos procedimentos de autorização de medicamentos para uso humano e veterinário. O Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho⁽¹⁾ define os procedimentos necessários para a autorização comunitária de medicamentos de uso humano e veterinário (o «procedimento centralizado») e criou a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (AEAM). Para além disso, foram adoptadas três directivas⁽²⁾ que alteraram a legislação comunitária no domínio farmacêutico, através da criação de um novo procedimento de «reconhecimento mútuo» das autorizações de medicamentos de uso humano e veterinário⁽³⁾, com base nos princípios do reconhecimento mútuo das autorizações nacionais e da arbitragem comunitária, com efeitos vinculativos, de eventuais casos de desacordo entre os Estados-membros.

O período transitório de três anos previstos em 1995 para esse procedimento de reconhecimento mútuo terminou em 1 de Janeiro de 1998, data a partir da qual o acesso ao mercado comunitário terá sempre que passar pelo procedimento de reconhecimento centralizado ou pelo procedimento de reconhecimento mútuo.

Continuarão a existir procedimentos nacionais independentes, mas passaram a estar estritamente limitados, a partir de 1 de Janeiro de 1998, à fase inicial do reconhecimento mútuo (concessão da autorização de introdução no mercado por parte do «Estado-membro de referência») e aos medicamentos que só serão introduzidos no mercado de um único Estado-membro.

Terminado agora o período transitório, será necessário analisar uma série de questões para garantir a continuação de um funcionamento correcto dos novos sistemas comunitários de autorização da introdução no mercado. Assim, a Comissão quer tornar clara a sua posição quanto a certos aspectos relacionados com a aplicação dos procedimentos de reconhecimento centralizado e de reconhecimento mútuo.

⁽¹⁾ JO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

⁽²⁾ Directivas 93/39/CEE, 93/40/CEE e 93/41/CEE de Conselho (JO L 214 de 24.8.1993, pp. 22, 31 e 40).

⁽³⁾ Por razões de legibilidade e clareza da presente comunicação, o texto fará referência exclusivamente aos medicamentos para consumo humano; as referências às directivas relativas a medicamentos veterinários constam das notas de pé-de-página.

A. ÂMBITO DE APLICAÇÃO DO REGULAMENTO (CEE) N.º 2309/93

Nos termos do n.º 1 do artigo 3.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, nenhum dos medicamentos constantes na lista A do respectivo anexo poderá ser introduzido no mercado comunitário sem que tenha sido emitida pela Comunidade uma autorização de introdução no mercado de acordo com o disposto no mesmo regulamento (utilização obrigatória do sistema centralizado).

O n.º 2 do artigo 3.º do regulamento prevê a possibilidade de a pessoa responsável pela introdução no mercado de um medicamento constante da lista B do anexo poder solicitar que a respectiva autorização seja concedida pela Comunidade nos termos do regulamento (utilização voluntária do sistema centralizado).

Para poder determinar o âmbito de aplicação do procedimento centralizado, será essencial dispor de critérios claros para definir quando um medicamento pertence à categoria de medicamentos para os quais é obrigatória uma autorização comunitária de introdução no mercado («medicamentos da lista A») ou à categoria de medicamentos para os quais o procedimento centralizado é opcional («medicamentos da lista B»).

1. Lista A do anexo — medicamentos derivados da biotecnologia

O procedimento centralizado é obrigatório para os medicamentos derivados dos processos biotecnológicos descritos na lista A do anexo ao Regulamento (CEE) n.º 2309/93. A biotecnologia foi inicialmente encarada como uma oportunidade para o desenvolvimento de novos medicamentos, cuja produção não seria possível de outra forma. Actualmente, no entanto, as técnicas da biotecnologia também podem ser incorporadas no fabrico de medicamentos que já existiam a fim de aumentar os rendimentos, melhorar a qualidade ou reduzir o impacto ambiental.

A lista A do anexo ao regulamento citado abrange os medicamentos desenvolvidos através dos seguintes processos biotecnológicos:

- tecnologia do ADN recombinante,
- expressão controlada de genes que codificam para proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas, incluindo células de mamífero transformadas,

- métodos que utilizam hibridomas e anticorpos monoclonais.

A comunicação 94/C 82/04 da Comissão⁽⁴⁾ apresenta alguns exemplos práticos de medicamentos abrangidos pela lista A:

- produtos destinados à terapia genética,
- vacinas cuja estirpe provenha da tecnologia do ADN recombinante, mesmo que se trate da supressão de um gene,
- qualquer medicamento em que se utilize um anticorpo monoclonal numa fase qualquer do processo de fabrico.

a) *Medicamentos desenvolvidos através da tecnologia do ADN recombinante*

Uma vez que continuam a colocar-se dúvidas em relação ao significado da expressão «medicamento desenvolvido a partir da tecnologia do ADN recombinante», a Comissão quer esclarecer a sua interpretação dessa expressão, definindo assim de forma inequívoca o âmbito da lista A do anexo ao Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

Como comentário preliminar, há que recordar que os principais objectivos da criação do procedimento centralizado eram melhorar o funcionamento do mercado único dos medicamentos, evitar a duplicação de avaliações científicas, diminuindo portanto a sobrecarga administrativa, e ainda promover a indústria farmacêutica europeia. Os medicamentos desenvolvidos através de processos biotecnológicos foram considerados como um ponto de partida apropriado e promissor para o procedimento centralizado. Importa também notar que — nos termos da legislação farmacêutica comunitária — a qualidade, segurança e eficácia de qualquer medicamento têm de ser garantidas ao mesmo nível pelos procedimentos centralizado e descentralizado, uma vez que a protecção da saúde pública é o objectivo fundamental da legislação comunitária nesta matéria.

Para garantir um funcionamento eficiente e simples desses procedimentos, será particularmente importante determinar as categorias de substâncias desenvolvidas através da tecnologia do ADN recombinante que, ao serem utilizadas como constituintes de um medicamento, constituem um elemento fundamental do mesmo, o que determinará a escolha do procedimento a seguir.

A Comissão considera que, neste contexto, se deve aplicar a definição de produtos da tecnologia do ADN recombinante que consta da Farmacopeia Europeia (Monografia n.º 1997,784), já incluída na legislação farmacêutica comunitária devido às referências constantes da Directiva 75/318/CEE⁽⁵⁾:

Logo, qualquer medicamento em cuja composição entre um constituinte proteico obtido através da tecnologia do ADN recombinante é abrangido pela lista A do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, independentemente de esse constituinte ser ou não uma das substâncias activas do medicamento.

b) *Produtos destinados à terapia genética*

A terapia genética consiste numa série de processos destinados a transferir um gene, basicamente uma sequência de ADN, para tecidos humanos, com a subsequente expressão *in vivo*. Os sistemas de transferência e expressão genética com fins terapêuticos envolvem normalmente um gene com propriedades terapêuticas e um sistema de expressão que está contido num sistema de transporte, o chamado vector. O sistema pode utilizar vectores virais (por exemplo: vectores retrovirais ou adenovirais) ou não virais (por exemplo: lipossomas catiónicos ou conjugados moleculares). Os próprios vectores, independentemente da sua natureza física, devem ser considerados como parte integrante do «produto destinado à terapia genética», que é considerado como um medicamento na acepção da legislação farmacêutica comunitária. Na verdade, os vectores constituem parte integrante do medicamento administrado com fins terapêuticos.

c) *Terapia celular*

A terapia celular consiste na administração de células autólogas (do próprio paciente), alogénicas (de outro ser humano) ou mesmo xenogénicas (de um animal) vivas a seres humanos. As células escolhidas podem, até certo ponto, ser manipuladas ou transformadas por forma a alterar as suas características biológicas antes da administração. Esta definição inclui a propagação e activação de populações de células autólogas *ex vivo* (por exemplo: imunoterapia) e a

(4) JO C 82 de 19.3.1994, p. 4.

(5) JO L 147 de 9.6.1975, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE. Para os medicamentos veterinários: Directiva 81/852/CEE (JO L 317 de 6.11.1981, p. 16), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/40/CEE.

utilização de células alogénicas ou xenogénicas em microcápsulas para substituição dos tratamentos com substâncias proteicas.

Os medicamentos para a terapia celular, quando produzidos industrialmente, devem ser considerados como medicamentos sujeitos a autorização de introdução no mercado. Se esses medicamentos forem obtidos através de um dos processos biotecnológicos referidos na lista A do anexo ao Regulamento (CEE) n.º 2309/93, essa autorização terá de ser comunitária.

2. Lista B do anexo — medicamentos de alta tecnologia e medicamentos que contenham novas substâncias activas

O procedimento centralizado é opcional para os medicamentos referidos na lista B do mesmo anexo. Não obstante essa natureza opcional, os seus efeitos legais produzem-se na totalidade, em especial no que respeita ao teor legal das autorizações comunitárias de introdução no mercado. Por essa razão, cabe aqui salientar que a partir do momento em que um medicamento seja objecto de uma autorização de introdução no mercado com base na lista B do anexo, deixará de poder ser objecto de uma autorização nacional do mesmo tipo, quer anterior que subsequente.

a) Condições de aplicação do terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), do artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE⁽⁶⁾

O artigo 4.º permite que os requerentes de uma autorização beneficiem de certas derrogações à obrigação de apresentar os resultados dos ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos. No processo centralizado, o requerente só poderá utilizar essas derrogações se todas as condições específicas definidas nas disposições relevantes forem cumpridas.

1. Pedidos de autorização simplificados

Do terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalíneas i) e iii), do artigo 4.º decorre que os pedidos de autorização simplificados só poderão ser apresentados à autoridade que tenha procedido à avaliação e emitido a autorização original, uma vez que é essa autoridade que está na posse do

dossier relativo ao medicamento que é fundamentalmente semelhante ao medicamento que o segundo requerente pretende ver autorizado. Logo, no contexto do procedimento centralizado esses pedidos simplificados só poderão ser apresentados à AEAM.

— No caso previsto no terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea i), do artigo 4.º («consentimento informado»), o medicamento para o qual é invocada uma semelhança fundamental⁽⁷⁾ terá de ser objecto de uma autorização emitida a nível central, cabendo ao requerente demonstrar a semelhança fundamental.

— No caso previsto no terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea iii), do artigo 4.º («pedido genérico»), o medicamento para o qual é invocada uma semelhança fundamental terá de ser objecto de uma autorização comunitária, cabendo ao requerente demonstrar a semelhança fundamental. Para além disso, esse medicamento tem de ter sido introduzido no mercado comunitário há pelo menos 10 anos.

Tal como já foi dito, os pedidos simplificados relativos a um medicamento fundamentalmente semelhante a outro medicamento já abrangido por uma autorização comunitária terão sempre de passar pelo procedimento centralizado. Logo, os pedidos genéricos relativos a um procedimento comunitário de autorização de introdução no mercado de um medicamento fundamentalmente semelhante a outro medicamento já abrangido por uma autorização comunitária e que esteja incluído na lista B do anexo ao Regulamento (CEE) n.º 2309/93 também terão de passar pelo procedimento centralizado.

2. Pedidos com base em referências bibliográficas

No caso previsto no terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea ii), do artigo 4.º («pedidos com base em referências bibliográficas»), terá de ser claramente demonstrado que o ou os constituintes do medicamento já são utilizados de forma corrente, devendo o requerente fornecer à AEAM um conjunto completo de referências pormenorizadas da literatura científica publicada em conformidade

⁽⁶⁾ JO L 22 de 9.2.1965, p. 369. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE. Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a esse artigo deve ser entendida como sendo feita ao terceiro parágrafo, n.º 10, alínea a), subalíneas i), ii) e iii), do artigo 5.º da Directiva 81/851/CEE (JO L 317 de 6.11.1981, p. 1), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/40/CEE.

⁽⁷⁾ O significado exacto da expressão «semelhança fundamental», tal como descrito nas «Indicações aos requerentes» (volumes 2A e 6A da «Regulamentação dos medicamentos na União Europeia») é: «a mesma composição qualitativa e quantitativa dos princípios activos, com a mesma forma farmacêutica e, quando necessário, com a realização dos necessários estudos de biodisponibilidade; por extensão, o conceito de fundamentalmente semelhante também se aplica a uma forma oral diferente (por exemplo: comprimidos e cápsulas) que contenha a mesma substância activa e que se destine à sua libertação imediata».

com a Directiva 75/318/CEE⁽⁸⁾. Importa também referir que todos os requisitos dessa directiva deverão ser contemplados no pedido de autorização.

b) *Medicamentos que contenham a ou as mesmas substâncias activas que um medicamento autorizado na Comunidade*

Por razões de coerência e transparência e ainda para preservação da unidade do mercado único da Comunidade, quando o titular de uma autorização de introdução no mercado pretender introduzir no mercado outro medicamento que contenha uma substância activa que já é objecto de uma autorização comunitária, a Comissão considera que deverá ser utilizado o procedimento contralizado, um especial quando as indicações terapêuticas forem do terceiro nível da classificação ATC. Caso o requerente não apresente um pedido de autorização comunitário como acima indicado, a ou as indicações terapêuticas já autorizadas pela Comunidade não deverão ser incluídas na autorização nacional. Nesse contexto, a Comissão analisará as vantagens do eventual envio do caso à AEAM através do procedimento de arbitragem, em conformidade com os artigos 11º ou 12º da Directiva 75/319/CEE⁽⁹⁾, a fim de preservar a coerência e transparência.

B. INCLUSÃO DE UMA ETAPA BIOTECNOLÓGICA NO FABRICO DE UM MEDICAMENTO APÓS A CONCESSÃO DE UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O novo sistema comunitário de autorização da introdução no mercado prevê a utilização do procedimento centralizado para as aplicações da biotecnologia no desenvolvimento de medicamentos. No entanto, terá de ser esclarecida a situação dos medicamentos que já se encontram autorizados no mercado dos Estados-membros e em cujo fabrico são incluídos, após a concessão da autorização, uma ou mais etapas biotecnológicas. Há centenas de medicamentos nesta situação.

Estes medicamentos apresentam, como se comprova pela concessão da autorização de introdução no mercado, garantias de qualidade, de segurança e de eficácia, e estão a ser utilizados pelos pacientes, nalguns casos há muito tempo.

⁽⁸⁾ Para os medicamentos veterinários: Directiva 81/852/CEE.

⁽⁹⁾ JO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE. Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a esses artigos deve ser entendida como sendo feita aos artigos 19º ou 20º da Directiva 81/851/CEE.

Nos termos da legislação farmacêutica comunitária, o titular da autorização de introdução no mercado deverá informar as autoridades competentes de qualquer alteração dos processos de fabrico, o que inclui a inclusão de uma etapa biotecnológica. Se uma substância activa de um mesmo fornecedor for comum a várias autorizações de introdução no mercado, a combinação desses casos numa única comunicação evitará uma duplicação desnecessária de esforços.

A Comissão considera que nesses casos se devem aplicar as seguintes regras:

1. **O constituinte em causa é de natureza proteica e provém da aplicação da tecnologia do ADN recombinante**

Nos termos do Regulamento (CEE) nº 2309/93 e da já citada interpretação (ver ponto A.1) da expressão «medicamento desenvolvido a partir da tecnologia do ADN recombinante», um medicamento será abrangido pela lista A do anexo ao regulamento quando o constituinte obtido na etapa biotecnológica incluída no processo de fabrico for de natureza proteica. Logo, esses medicamentos terão de passar pelo procedimento centralizado.

2. **Outros casos**

— O medicamento não é abrangido pelo Regulamento (CE) nº 541/95 nem pelo Regulamento (CE) nº 542/95 da Comissão⁽¹⁰⁾ (ou seja, trata-se de um medicamento que não se encontrava abrangido por qualquer procedimento comunitário)

No que respeita aos medicamentos que não são abrangidos pelo Regulamento (CE) nº 541/95 nem pelo Regulamento (CE) nº 542/95, os titulares de uma autorização só deverão notificar as eventuais alterações às autoridades competentes dos Estados-membros se lhes puderem fornecer um certificado de conformidade que comprove que o constituinte obtido através da etapa biotecnológica continua a ser conforme com as monografias da Farmacopeia Europeia. Se não for esse o caso e se, portanto, não for possível obter esse certificado, o titular da autorização de introdução no mercado deverá apresentar um pedido de autorização de uma variante da autorização original de introdução no mercado, em conformidade com as regras nacionais aplicáveis.

No entanto, se o constituinte estiver descrito na Farmacopeia Europeia, a inclusão de uma etapa biotecnológica poderá resultar na presença de impurezas

⁽¹⁰⁾ JO L 55 de 11.3.1995, pp. 7 e 15.

não controladas em monografias da Farmacopeia Europeia, pelo que, por um lado, essas impurezas terão de ser declaradas e, por outro, terá de ser descrito um método de ensaio adequado para a sua identificação. Se existir um certificado de conformidade com a Farmacopeia Europeia que especifique os ensaios suplementares, deverá ser seguido o procedimento de notificação.

- O medicamento é abrangido pelo Regulamento (CE) n.º 541/95 (beneficia de uma autorização de introdução no mercado concedida através de um procedimento comunitário) ou pelo Regulamento (CE) n.º 542/95 (beneficia de uma autorização comunitária de introdução no mercado)

No que respeita aos medicamentos abrangidos pelo Regulamento (CE) n.º 541/95 ou pelo Regulamento (CE) n.º 542/95 e também pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93, os titulares da autorização de introdução no mercado deverão apresentar um pedido de autorização à autoridade competente (autoridade do Estado-membro em causa ou AEAM). Quando o titular da autorização de introdução no mercado puder demonstrar que o medicamento cumpre as condições específicas de uma variante do tipo I e, em especial, fornecer um certificado de conformidade que comprove que o constituinte obtido através da etapa biotecnológica continua a ser conforme com as monografias da Farmacopeia Europeia, poderá ser aceite o procedimento para as variantes do tipo I, na acepção dos já citados regulamentos da Comissão. Se não se verificarem essas condições, o titular da autorização de introdução no mercado terá de apresentar um pedido de autorização através do procedimento para as variantes do tipo II na acepção dos já citados regulamentos da Comissão.

C. DENOMINAÇÃO DE UM MEDICAMENTO

Os Estados-membros concedem as autorizações de introdução no mercado a um único titular, que fica responsável pela introdução do medicamento no mercado. A autorização inclui, quando exista, a DCI (denominação comum internacional) e ainda, quando exista, um nome de fantasia único (denominação comercial). A cada autorização de introdução no mercado concedida corresponderá normalmente uma única denominação comercial.

O mesmo se aplica às autorizações comunitárias para as quais exista um resumo das características do medicamento (RCP), rotulagem e literatura inclusa únicos⁽¹¹⁾.

⁽¹¹⁾ Para os medicamentos para consumo humano: ver a resposta dada pelo comissário Bangemann em nome da Comissão à pergunta escrita apresentada pelo deputado Collins (pergunta escrita n.º 2553/96, JO C 83 de 14.3.1996, p. 26).

Recomenda-se que os requerentes utilizem o procedimento centralizado para identificar numa fase precoce, anterior à apresentação do pedido, uma denominação comercial que possa ser utilizada em toda a Comunidade, devendo ainda ser previstas outras opções (denominação ou denominações comerciais) de reserva.

No entanto, em casos excepcionais, em especial quando a denominação comercial proposta tenha sido anulada ou quando tenham sido apresentadas objecções ou uma oposição ao abigo da legislação das marcas de um dos Estados-membros, a Comissão analisará a questão, de forma a não prejudicar os pacientes e o respectivo acesso ao medicamento em causa nesse Estado-membro. Se o titular da autorização de introdução no mercado fornecer provas suficientes de que, apesar de todos os seus esforços, a denominação comercial escolhida ou prevista não pode ser utilizada num Estado-membro, a Comissão — a título excepcional — autorizará a utilização de uma denominação comercial diferente nesse Estado-membro. A eventual concessão de uma derrogação ao princípio da denominação comercial única (uma autorização de introdução no mercado, uma denominação comercial) não afecta nem as obrigações legais do titular da autorização de introdução no mercado nem a validade da autorização em causa na Comunidade, não devendo ser utilizada para introduzir qualquer divisão no mercado europeu, ou seja, restringir ou evitar a livre circulação do medicamento em causa.

D. DISTRIBUIÇÃO PARALELA DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS NA COMUNIDADE

Uma autorização comunitária de introdução no mercado é, por definição, válida em todos os Estados-membros. Logo, os medicamentos introduzidos no mercado de um Estado-membro podem ser comercializados em qualquer ponto da Comunidade por um distribuidor independente do titular da autorização de introdução no mercado («distribuidor paralelo»). Essa circunstância não influencia a posição do titular da autorização de introdução no mercado, que continua a ter, como é óbvio, as responsabilidades que lhe incumbem por força da legislação comunitária.

Nesse contexto, que é completamente diferente da importação de medicamentos autorizados a nível nacional pelo facto de poderem existir diferenças entre as autorizações de introdução no mercado concedidas pelo Estado-membro de origem e pelo Estado-membro de destino, as únicas alterações do medicamento que podem ser exigidas para permitir a distribuição paralela respeitam à língua da rotulagem e da literatura inclusa, que deverá ser conforme com o n.º 2 do artigo 4.º e com o artigo 8.º da Directiva 92/27/CEE⁽¹²⁾ e/ou, mais raramente, com as dimensões das embalagens (reembalagem).

⁽¹²⁾ Para os medicamentos veterinários: artigos 47.º e 48.º da Directiva 81/851/CEE.

No contexto dos medicamentos autorizados pela Comunidade, cabe aqui recordar que, por definição, as autorizações comunitárias de introdução no mercado abrangem todas as versões linguísticas da rotulagem e da literatura inclusa e todas as dimensões de embalagem permitidas e que se encontrem disponíveis.

De qualquer forma, a condição original do medicamento dentro da embalagem não deve ser directa ou indirectamente afectada, devendo qualquer alteração da dimensão das embalagens ser devidamente justificada, ou seja, devendo ser demonstrado que essa alteração é estritamente necessária para que o medicamento distribuído em paralelo seja comercializado no Estado-membro de destino em condições exactamente idênticas ao medicamento distribuído pelo titular da autorização de introdução no mercado.

Embora não seja necessária qualquer autorização adicional, a Comunidade (na prática, a AEAM) e as autoridades nacionais (autoridades dos Estados-membros em que o medicamento irá ser distribuído em paralelo) serão informadas do facto, de forma a que a AEAM possa verificar a conformidade com os termos da autorização comunitária de introdução no mercado e que as autoridades nacionais possam, por sua vez, proceder ao seguimento do mercado (identificação dos lotes, farmacovigilância, ...) e à vigilância pós-comercialização.

1. Informação que o distribuidor paralelo terá de apresentar

O distribuidor paralelo terá de enviar às autoridades competentes as informações seguintes:

- a) A denominação (comercial e DCI) ou denominações do medicamento ou medicamentos em causa, bem como o respectivo número de autorização do registo comunitário de medicamentos;
- b) Nome ou denominação comercial do distribuidor paralelo;
- c) Uma ou mais amostras do medicamento na forma em que será comercializado no Estado-membro de destino, incluindo a respectiva literatura inclusa;
- d) Cópia da autorização de distribuição por grosso, na acepção do artigo 3º da Directiva 92/25/CEE⁽¹³⁾ (caso ainda não tenha sido enviada a essas autoridades) e/ou a autorização de fabrico na acepção do

artigo 16º da Directiva 75/319/CEE⁽¹⁴⁾ (caso ainda não tenha sido enviada a essas autoridades) no caso de haver alteração da dimensão das embalagens em relação às dimensões anteriormente autorizadas;

- e) Em função das necessidades, motivação completa da alteração da dimensão das embalagens em relação às dimensões anteriormente autorizadas.

2. Procedimento

Na opinião da Comissão, qualquer objecção apresentada pela autoridade competente deverá ser notificada num prazo de 30 dias, apresentando em pormenor as razões que lhe estão subjacentes. Como é óbvio, o distribuidor paralelo terá de cumprir, enquanto distribuidor por grosso, as obrigações que decorrem dos artigos 5º e 8º da Directiva 92/25/CEE⁽¹⁵⁾.

Nos termos da actual jurisprudência do Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias, o titular da marca registada deverá ser informado antecipadamente pelo distribuidor paralelo da sua intenção de introduzir no mercado o medicamento numa embalagem modificada. O mesmo titular poderá ainda exigir ao distribuidor paralelo que lhe forneça uma amostra do medicamento na sua embalagem modificada antes da sua introdução no mercado, de forma a poder verificar se a apresentação do mesmo não é de molde a prejudicar a reputação da marca registrada.

E. PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO

Juntamente com a protecção da saúde pública, o procedimento comunitário de reconhecimento mútuo tem como principais objectivos, no novo sistema, harmonizar as autorizações nacionais de introdução no mercado e evitar a duplicação de avaliações. Para além disso, foi introduzida a possibilidade de arbitragem comunitária (procedimento de arbitragem) na eventualidade de desacordo entre Estados-membros. Independentemente da base que venha a ser utilizada para a harmonização (por exemplo: reconhecimento mútuo a pedido da empresa em causa, nos casos de decisões divergentes entre Estados-membros ou ainda em casos de interesse comunitário), a partir do momento em que a mesma tenha lugar a sua manutenção será garantida através de procedimentos adicionais para as variantes e para a farmacovigilância.

⁽¹³⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 1.

Para os medicamentos veterinários: artigo 50ºA da Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁴⁾ Para os medicamentos veterinários: artigo 24º da Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁵⁾ Para os medicamentos veterinários: artigos 50ºA e 50ºB da Directiva 81/851/CEE.

1. Disposições legais

A Directiva (CEE) n.º 39/93 do Conselho ⁽¹⁶⁾ introduziu na legislação farmacêutica comunitária disposições que definem o âmbito e as modalidades de aplicação do procedimento de reconhecimento mútuo. As disposições mais relevantes nesse contexto são:

- n.º 11 do artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE do Conselho ⁽¹⁷⁾, que impõe a obrigação de fornecer informações à autoridade competente (embora esta disposição não esteja directamente associada ao reconhecimento mútuo, desempenha um papel particularmente importante no procedimento de reconhecimento mútuo),
- pedidos respeitantes a medicamentos já autorizados noutro Estado-membro, ou seja, reconhecimento mútuo a pedido de um requerente [artigo 9.º da Directiva 75/319/CEE ⁽¹⁸⁾] e reconhecimento mútuo obrigatório por parte das autoridades competentes dos Estados-membros [artigo 7.ºA da Directiva 65/65/CEE ⁽¹⁹⁾],
- pedidos simultâneos para medicamentos que ainda não beneficiam de autorização dos Estados-membros [n.º 2 do artigo 7.º da Directiva 65/65/CEE ⁽²⁰⁾].

2. Final do período transitório

Quando da adopção dessas disposições, foi previsto um período transitório de três anos (1995 a 1998), para permitir a adaptação gradual dos Estados-membros e da indústria ao funcionamento do novo sistema antes de o mesmo passar a ser obrigatório. Logo, os requerentes que pretendessem dispor de acesso ao mercado de vários Estados-membros podiam escolher entre o procedimento de reconhecimento mútuo e a apresentação de pedidos independentes às diferentes autoridades nacionais.

⁽¹⁶⁾ Para os medicamentos veterinários: Directiva 93/40/CEE.

⁽¹⁷⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a este artigo deve ser entendida como sendo feita ao n.º 13 do artigo 5.º da Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁸⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a este artigo deve ser entendida como sendo feita ao artigo 17.º da Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁹⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a este artigo deve ser entendida como sendo feita ao artigo 18.ºA da Directiva 81/851/CEE.

⁽²⁰⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a este artigo deve ser entendida como sendo feita ao n.º 2 do artigo 8.º da Directiva 81/851/CEE.

O período transitório terminou em 31 de Dezembro de 1997. Logo, o método de acesso (que não pelo procedimento centralizado) ao mercado comunitário passa agora pelo reconhecimento mútuo, o que significa que, a partir de agora, qualquer medicamento que se destine à introdução no mercado de vários Estados-membros terá de passar pelo procedimento de reconhecimento mútuo.

Logo, a partir de 1 de Janeiro de 1998, qualquer pedido ⁽²¹⁾ de autorização de um medicamento que já seja objecto de uma autorização de introdução no mercado noutro Estado-membro terá de passar pelo procedimento comunitário de reconhecimento mútuo, garantindo assim que as decisões relativas a essas autorizações são adoptadas de forma uniforme para todo o mercado único.

Nesse contexto, cabe aqui recordar o caso especial de um requerente que retire o seu pedido relativo a um determinado medicamento num Estado-membro durante o decurso do procedimento de reconhecimento mútuo, de forma a evitar que esse mesmo Estado-membro inicie um procedimento de arbitragem [nos termos do artigo 10.º da Directiva 75/319/CEE ⁽²²⁾]. Concluído que está o período transitório, esse requerente deixará de dispor de qualquer possibilidade de introduzir o medicamento no mercado do Estado-membro em que o pedido foi retirado, visto que passam a ser ilegais as autorizações puramente nacionais de introdução no mercado de medicamentos já autorizados noutro Estado-membro.

3. Aplicação do terceiro parágrafo, ponto 11, do artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE no contexto do procedimento de reconhecimento mútuo (documentos a apresentar pelo requerente)

Para que um medicamento possa ser introduzido no mercado, o requerente terá de apresentar um pedido de autorização às autoridades nacionais dos Estados-membros em cujo mercado pretenda introduzir esse medicamento. As disposições da Directiva 65/65/CEE são aplicáveis aos dados que terão de ser fornecidos para demonstrar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento e também aos dados de carácter administrativo. Além disso, para garantir a disponibilidade da informação em que se baseia o reconhecimento mútuo, os requerentes devem dar cumprimento, no momento da apresentação do pedido e posteriormente, através de actualização, ao disposto no terceiro parágrafo, ponto 11, do artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE.

⁽²¹⁾ Mais exactamente, qualquer pedido validado após 1 de Janeiro de 1998.

⁽²²⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a este artigo deve ser entendida como sendo feita ao n.º 13 do artigo 18.º da Directiva 81/851/CEE.

Esse artigo enumera os elementos e documentos que terão de acompanhar qualquer pedido de autorização de introdução no mercado (pedidos de autorização central ou nacional ou pedidos de reconhecimento mútuo de uma autorização nacional). Esta disposição desempenha, no entanto, um papel particularmente importante no que respeita ao procedimento de reconhecimento mútuo. O seu nº 11 impõe a todos os requerentes a obrigação de fornecer a seguinte informação:

- cópia de qualquer autorização obtida para a introdução do medicamento no mercado de outro Estado-membro ou de um país terceiro, a que deverá ser junta uma lista dos Estados-membros em que tenha sido apresentado e esteja a ser analisado um pedido de autorização de introdução no mercado em conformidade com a Directiva 65/65/CEE,
- cópia do resumo das características do medicamento proposto pelo requerente ou aprovado pelas autoridades competentes do Estado-membro,
- cópia da proposta de literatura inclusa nos termos do artigo 6º da Directiva 92/27/CEE ou aprovada pelas autoridades competentes de um Estado-membro em conformidade com o artigo 10º da mesma directiva ⁽²³⁾,
- informação pormenorizada sobre qualquer decisão anterior de recusa de concessão da autorização, na Comunidade ou num país terceiro, com a respectiva motivação.

Nos termos do terceiro parágrafo, ponto 11, do artigo 4º, o requerente deverá apresentar cópia de qualquer autorização de que seja titular. A legislação não exige que o requerente apresente informações sobre autorizações concedidas a outrem, mas, para evitar as fugas a esta disposição, os requerentes que pertençam a uma mesma empresa-mãe ou ao mesmo grupo de empresas serão considerados como uma entidade única. Os requerentes que, sem pertencerem a uma mesma empresa-mãe ou ao mesmo grupo de empresas, tenham concluído acordos entre si (por exemplo: concessionamento) ou que apliquem práticas concertadas em relação à introdução no mercado do medicamento em causa nos diferentes Estados-membros serão igualmente considerados como uma entidade única para efeitos do ponto 11 do artigo 4º.

Nesse contexto específico, é necessário definir critérios para a determinação do significado da expressão «medi-

⁽²³⁾ Para os medicamentos veterinários: artigo 48º da Directiva 81/851/CEE.

camento em causa». A Comissão considera que essa expressão deve ser interpretada como abrangendo qualquer medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas (ou seja, a mesma dosagem) e a mesma forma farmacêutica que o medicamento para o qual é pedida uma autorização.

No entanto, recomenda-se fortemente aos requerentes que apresentem à autoridade competente — nos termos do terceiro parágrafo, ponto 11, do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE — toda e qualquer informação disponível sobre autorizações de introdução no mercado semelhantes ou idênticas de que sejam titulares ou que tenham solicitado noutro Estado-membro ou num país terceiro. A transmissão dessa informação será útil para que as autoridades competentes possam comprovar que não há qualquer tentativa de contornar a legislação. A transmissão dessa informação à autoridade competente é, portanto, do interesse do próprio requerente e contribuirá para que os procedimentos se desenvolvam de forma simples e acelerada.

4. Procedimento de reconhecimento mútuo iniciado pelo requerente (artigo 9º da Directiva 75/319/CEE)

a) *Procedimento normal*

O artigo 9º da Directiva 95/319/CEE diz respeito ao reconhecimento mútuo por parte dos Estados-membros («Estados-membros interessados») de uma autorização nacional de introdução no mercado anteriormente concedida por outro Estado-membro («Estado-membro de referência»), processo que é iniciado pelo requerente ao apresentar um pedido de autorização nos Estados-membros interessados. O artigo em questão apenas abrange, especificamente, os casos em que outro Estado-membro já tenha concedido uma autorização de introdução no mercado, ou seja, não contempla os casos em que pedidos semelhantes se encontram pendentes em diversos Estados-membros ou em que nunca tenha sido concedida qualquer autorização anterior.

Em conformidade com o disposto no artigo 9º, o requerente deve cumprir as seguintes condições:

- o pedido de autorização deve ser conforme com os requisitos da legislação farmacêutica, ou seja, deve ser válido e estar acompanhado, quando necessário, das informações e elementos referidos nos artigos 4º, 4ºA e 4ºB da Directiva 65/65/CEE,
- o requerente deve atestar que o *dossier* apresentado, bem como o resumo das características do medicamento que propõe, são idênticos aos que foram aceites pelo primeiro Estado-membro. Para

além disso, deve atestar que todos os *dossiers* apresentados no âmbito do procedimento são idênticos entre si.

Caso um requerente cumpra essas condições, a primeira autorização de introdução no mercado terá de ser reconhecida, em especial no que respeita ao RCP aprovado pelo primeiro Estado-membro. Nos casos em que um Estado-membro não possa reconhecer a autorização de introdução no mercado do primeiro Estado-membro, será iniciado um procedimento de arbitragem (artigo 10º da Directiva 75/319/CEE) ⁽²⁴⁾.

b) RCP e *dossiers* idênticos

O artigo 9º exige especificamente que o requerente certifique que «o resumo das características do produto que propôs em conformidade com o artigo 4ºA da Directiva 65/65/CEE é idêntico ao aceite pelo primeiro Estado-membro», o que indica claramente que os RCP dos medicamentos sujeitos ao procedimento de reconhecimento mútuo devem ser idênticos. As únicas partes do RCP que podem variar são:

- a «denominação do medicamento» ⁽²⁵⁾ (uma vez que o nome constitui apenas um elemento formal, e não substantivo, da identidade do medicamento) e
- a «denominação do titular da autorização de introdução no mercado» (dado que os requerentes que pertençam a uma mesma empresa-mãe ou grupo de empresas e os requerentes que tenham concluído acordos ou apliquem práticas concertadas no que respeita à introdução do medicamento em causa no mercado devem ser considerados como entidades únicas).

No entanto, os requerentes devem estar conscientes de que normalmente, a não ser que existam fortes razões que obriguem ao contrário, medicamentos idênticos devem ter uma denominação semelhante.

Nos termos do artigo 9º, o requerente do reconhecimento mútuo «deve certificar que se trata de um processo em tudo idêntico ao admitido pelo primeiro

Estado-membro ou indicar quaisquer aditamentos ou alterações que ele possa conter». Medicamentos que sejam idênticos e que tenham um RCP idêntico devem ser baseados em *dossiers* idênticos, uma vez que qualquer variante introduzida entre a concessão da autorização original de introdução no mercado e o pedido de reconhecimento mútuo deve, pelo menos, ser notificada à autoridade competente e já deverá, portanto, constar do *dossier* relativo ao medicamento. Para garantir uma harmonização total no procedimento de reconhecimento mútuo, a legislação aborda essa questão de forma explícita, solicitando ao requerente a identificação de qualquer necessidade de actualização do *dossier* na altura da apresentação do pedido de reconhecimento mútuo.

c) Conteúdo do *dossier*

O facto de a legislação exigir explicitamente ao requerente de um reconhecimento mútuo a apresentação de um pedido que deverá ser completado com todas as informações e elementos necessários ilustra um princípio geral do procedimento de reconhecimento mútuo dos medicamentos: «cada Estado-membro interessado terá na sua posse um *dossier* completo». Logo, a situação em que apenas um Estado-membro dispõe do *dossier* completo, que será válido para todos os Estados-membros, não é a situação prevista pela legislação. Esse facto tem — tal como se verá — importantes repercussões, em especial para o reconhecimento dos medicamentos genéricos.

Tal como já foi salientado, o titular da autorização apresentará — juntamente com o seu pedido de reconhecimento mútuo — todas as informações e elementos constantes dos artigos 4º e 4ºA da Directiva 65/65/CEE.

O terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), do artigo 4º dessa directiva permite a concessão de determinadas derrogações aos requerentes no que respeita à necessidade de apresentar os resultados dos ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos. De acordo com o princípio acima definido, segundo o qual «cada Estado-membro interessado terá na sua posse um *dossier* completo», um requerente só poderá utilizar essas derrogações ao procedimento de reconhecimento mútuo se as condições estabelecidas no terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), do artigo 4º ⁽²⁶⁾ também se verificarem no ou nos Estados-membros para os

⁽²⁴⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a este artigo deve ser entendida como sendo feita ao artigo 18º da Directiva 81/851/CEE.

⁽²⁵⁾ Para efeitos do procedimento de reconhecimento mútuo, só será aprovada uma única denominação comercial por cada autorização de introdução no mercado (autorizações nacionais) concedida, devendo a mesma ser conforme com o disposto na legislação comunitária, tal como se indica no ponto C.

⁽²⁶⁾ Cabe aqui referir que essas condições específicas não sofreram qualquer alteração pelo facto de ter sido criado o procedimento de reconhecimento mútuo (bem como o procedimento centralizado).

quais é solicitado o reconhecimento mútuo (Estados-membros interessados). Isso significa, concretamente, que:

— no caso do terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea i), do artigo 4º («consentimento informado»), o medicamento para o qual é invocada uma semelhança fundamental deve estar autorizado no Estado-membro de referência e no ou nos Estados-membros interessados, devendo essa semelhança fundamental ser demonstrada pelo requerente em todos esses Estados-membros (a não ser que o «medicamento original») já tenha sido, por sua vez, objecto de um procedimento de reconhecimento mútuo por parte desses Estados-membros, caso em que se consideram automaticamente cumpridos os critérios de semelhança fundamental). Para além disso, o necessário consentimento do titular da autorização de introdução no mercado do medicamento original terá de abranger a utilização das referências farmacológicas, toxicológicas e clínicas contidas no *dossier* do medicamento original em cada um dos Estados-membros interessados neste procedimento,

— no caso do terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea ii), do artigo 4º «pedido com base em referências bibliográficas», o requerente terá de fornecer aos Estados-membros interessados no procedimento do reconhecimento mútuo um *dossier* completo, que incluirá prova de que o ou os constituintes do medicamento já são utilizados de forma corrente, através de referências pormenorizadas da literatura científica publicada em conformidade com a Directiva 75/318/CEE, sendo ainda de salientar que os pedidos devem contemplar todos os requisitos definidos na directiva. O requerente dispõe, como é óbvio, da possibilidade de seleccionar a bibliografia que serve de base ao pedido no Estado-membro de referência. A aceitação desses dados pelo Estado-membro de referência constitui o enquadramento para a emissão da autorização de introdução no mercado, que poderá posteriormente ser objecto de reconhecimento mútuo. Nos termos do artigo citado, os dados fornecidos devem comprovar a reconhecida eficácia e o nível de segurança aceitável do ou dos constituintes do medicamento em causa. Os pedidos apresentados neste contexto são e devem permanecer, por definição, completos e independentes («pedidos independentes»),

— no caso do terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea iii), do artigo 4º («pedido genérico»), o medicamento para o qual é invocada uma semelhança fundamental deve estar autorizado no Estado-membro de referência e no ou nos Estados-membros interessados, devendo essa semelhança fundamental ser demonstrada pelo requerente em

todos esses Estados-membros, a não ser que o «medicamento original» já tenha sido, por sua vez, objecto de um procedimento comunitário, caso em que se consideram automaticamente cumpridos nos Estados-membros interessados os critérios de semelhança fundamental, bastando que tal tenha sido demonstrado no Estado-membro de referência.

Para além disso, o medicamento para o qual é invocada uma semelhança fundamental deve estar autorizado na Comunidade, em conformidade com as disposições comunitárias em vigor, há pelo menos seis (ou dez) anos. Se o período de protecção for idêntico em todos os Estados-membros interessados, não haverá qualquer problema; se, no entanto, o período de protecção previsto num dos Estados-membros interessados for superior ao previsto no Estado-membro de referência, o reconhecimento mútuo pro parte desse Estado-membro não será possível antes de expirado o período de dez anos.

d) *Caso específico dos medicamentos genéricos*

A legislação comunitária não prevê qualquer tipo de derrogação no que respeita à elegibilidade dos medicamentos genéricos para o procedimento de reconhecimento mútuo e à aplicação do mesmo.

Dadas as particularidades desses medicamentos, a Comissão quer salientar os seguintes pontos.

Quando estiverem em causa pedidos de reconhecimento mútuo de autorizações de introdução no mercado de medicamentos genéricos apresentados a Estados-membros em que não se encontra harmonizado o RCP do medicamento original, para o qual é invocada uma semelhança fundamental, essa semelhança fundamental terá de ser demonstrada pelo requerente em todos os Estados-membros interessados. Exige-se, nomeadamente, que todas as indicações constantes do RCP proposto no pedido genérico (tal como autorizado pelo Estado-membro de referência) constem também do RCP do medicamento original, que poderá, pelo menos em alguns dos Estados-membros interessados, incluir outras informações.

A prova da existência de uma semelhança fundamental poderá exigir a apresentação de estudos apropriados da biodisponibilidade. No entanto, mesmo nos casos em que os medicamentos originais (ou mais exactamente o RCP dos medicamentos originais) não estejam (ainda) harmonizados, os Estados-membros terão de tomar em consideração — na medida do possível e quando sejam relevantes — os resultados dos estudos de biodisponibilidade utilizados no Estado-membro de referência.

Poderão vir a surgir algumas dificuldades nos procedimentos de reconhecimento mútuo de autorizações de introdução no mercado de medicamentos genéricos pelo facto de, em alguns casos, o reconhecimento mútuo poder resultar numa harmonização (horizontal) dos RCP em todos os Estados-membros mas simultaneamente num factor de discordância (vertical) no interior de um determinado Estado-membro quando o RCP harmonizado do medicamento genérico não coincidir com o RCP do medicamento original nesse mesmo Estado-membro. Essa situação poderá surgir pelo facto de o medicamento original, ou seja, que foi objecto da primeira autorização de introdução no mercado concedida à empresa inventora e para o qual é invocada uma semelhança fundamental, nem sempre ter um RCP idêntico em todos os Estados-membros, e poderá ser tolerada desde que não cause problemas de saúde pública. Nos casos que representem um risco sério para a saúde pública (principalmente no que respeita às contra-indicações, efeitos indesejáveis, precauções de utilização, etc.), a questão terá de ser resolvida por arbitragem, nos termos do artigo 10º da Directiva 75/319/CEE, no que respeita ao medicamento genérico, devendo a harmonização paralela dos RCP nacionais do medicamento original ter lugar através do procedimento previsto no artigo 11º da mesma directiva.

5. Reconhecimento mútuo, procedimento iniciado por um Estado-membro (artigo 7ºA da Directiva 65/65/CEE)

O artigo 7ºA da Directiva 65/65/CEE (que se tornou vinculativo em 1 de Janeiro de 1998) obriga os Estados-membros a iniciarem, sempre que aplicável, um procedimento de reconhecimento mútuo, independentemente do mecanismo escolhido pelo requerente para a apresentação do pedido. Essa disposição é obrigatoriamente aplicável a todos os pedidos validados a partir de 1 de Janeiro de 1998. Logo, a partir dessa data, qualquer pedido relativo a um medicamento que já seja abrangido por uma autorização de introdução no mercado noutro Estado-membro terá de ser analisado no contexto de reconhecimento mútuo.

Este procedimento pode, portanto, ser considerado como uma disposição de «cobertura», que permite que os Estados-membros garantam uma aplicação eficaz da legislação comunitária relativa ao reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado.

Neste contexto, a Comissão considera que o facto de existirem diferenças entre o RCP já aprovado num Estado-membro e o RCP proposto no âmbito de um pe-

dido em análise noutro Estado-membro não impede automaticamente o segundo Estado-membro de iniciar um procedimento de reconhecimento mútuo⁽²⁷⁾. Se as diferenças constatadas não tiverem implicações terapêuticas⁽²⁸⁾, ou seja, se ambos os medicamentos tiverem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas (mesma dosagem) e a mesma forma farmacêutica, terão de ser considerados o mesmo medicamento e deve ser aplicado um procedimento de reconhecimento mútuo.

No entanto, quando um medicamento já seja demonstradamente utilizado de forma corrente nos termos do terceiro parágrafo, ponto 8, alínea a), subalínea ii), do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE («pedido com base em referências bibliográficas») e quando essa utilização corrente for demonstrada com base em dados referentes a um grupo de medicamentos com RCP diferente nos diferentes Estados-membros, poderão continuar a ser aplicados procedimentos nacionais independentes, desde que não exista uma harmonização a nível comunitário da utilização do(s) constituinte(s) desse mesmo medicamento, dado que o objectivo do artigo 7ºA da Directiva 75/319/CEE não é a harmonização do toda uma classe terapêutica ou grupo de medicamentos. O artigo 11º da mesma directiva continua, como é óbvio, a ser aplicável.

6. Pedidos simultâneos (nº 2 do artigo 7º da Directiva 65/65/CEE)

O nº 2 do artigo 7º da Directiva 65/65/CEE oferece aos Estados-membros a possibilidade de iniciar um procedimento de reconhecimento mútuo quando for apresen-

⁽²⁷⁾ Será esse o procedimento a seguir, como é óbvio, se o requerente for o mesmo nos dois Estados-membros interessados. No entanto, os requerentes que pertençam a uma mesma empresa-mãe ou ao mesmo grupo de empresas serão considerados como uma entidade única. Os requerentes que, sem pertencerem a uma mesma empresa-mãe ou ao mesmo grupo de empresas, tenham concluído acordos entre si (por exemplo: concessionamento) ou que apliquem práticas concertadas em relação à introdução no mercado do medicamento em causa nos diferentes Estados-membros serão igualmente considerados como uma entidade única (ver também o ponto E.3).

⁽²⁸⁾ Esta mesma abordagem já foi seguida pelo Tribunal de Justiça no contexto das importações paralelas, para determinar se o producto importado é o mesmo que o já comercializado no país de importação e se poderá, portanto, ser abrangido pela mesma autorização de comercialização [por exemplo: *The Queen versus the Medicines Control Agency ex parte Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd* (1996) ECR 1-5846, processo C-201/94].

tado num Estado-membro um pedido de autorização que já esteja a ser analisado noutra Estado-membro.

A disposição em causa abrange apenas, explicitamente, os casos em que haja pedidos idênticos pendentes em mais de um Estado-membro e em que nenhum Estado-membro tenha ainda concedido autorização. Os casos em que já exista uma autorização de introdução no mercado emitida por um Estado-membro não são abrangidos por este artigo, mas sim pelo artigo 7ºA.

O termo «pode», no nº 2 do artigo 7º, implica que o Estado-membro interessado tem a possibilidade de optar entre suspender o procedimento de autorização enquanto aguarda o relatório da avaliação elaborado pelo primeiro Estado-membro ou dar seguimento ao pedido. A disposição é aplicável a todos os pedidos apresentados após 1 de Janeiro de 1995. A entrada em vigor do artigo 7ºA em 1 de Janeiro de 1998 não teve efeitos directos na aplicação desta disposição. Os Estados-membros «podem» portanto, nos termos do nº 2 do artigo 7º, avançar em paralelo com o processamento de vários pedidos idênticos e simultâneos, mesmo após 1 de Janeiro de 1998. Essa possibilidade é, no entanto, puramente teórica, uma vez que, a partir do momento em que qualquer dos Estados-membros conceda uma autorização de introdução no mercado, passa a ser aplicável o artigo 7ºA da Directiva 65/65/CEE, nos termos do qual os Estados-membros que ainda não tenham concedido a autorização terão de iniciar um procedimento de reconhecimento mútuo.

Dado que esse mecanismo só é aplicável quando um pedido esteja a ser activamente analisado noutra Estado-membro, será necessária uma cooperação activa entre os Estados-membros. Depois de verificar que o pedido está a ser analisado noutra Estado-membro, o Estado-membro que tenha suspenso a sua análise informará o primeiro (Estado-membro de referência) e o requerente sobre a sua decisão de suspensão da análise pormenorizada do pedido em questão.

No prazo de noventa dias após a recepção do relatório de avaliação preparado durante a fase de análise do pedido, o Estado-membro que havia suspenso a sua análise deverá reconhecer a decisão do outro Estado-membro (Estado-membro de referência) e o RCP aprovado pelo mesmo ou, se considerar que existem motivos para pensar que a autorização do medicamento em causa pode constituir um risco para a saúde pública, aplicar os procedimentos definidos nos artigos 10º, 11º e 12º da Directiva 75/319/CEE («procedimento de arbitragem»).

7. Manutenção da harmonização já obtida

Tal como já foi referido, o reconhecimento mútuo das autorizações de introdução no mercado baseia-se no princípio de que os RCP dos medicamentos que passaram pelo procedimento de reconhecimento mútuo são e continuarão a ser idênticos em todos os Estados-membros. Esse princípio, consignado no artigo 15º da Directiva 75/319/CEE, abrange claramente todas as autorizações de introdução no mercado concedidas através dos procedimentos previstos no artigo 9º da Directiva 75/319/CEE e nos artigos 7º e 7ºA da Directiva 65/65/CEE.

O princípio da manutenção da harmonização já obtida não se limita, no entanto, aos medicamentos que tenham sido objecto de reconhecimento mútuo. Tal como já foi referido, abrange também todos os casos em que o RCP tenha sido total ou parcialmente harmonizado através do procedimento comunitário.

A lista a seguir apresentada indica os casos em que as autorizações deverão, de qualquer modo, ser consideradas como harmonizadas em todos os Estados-membros interessados:

- medicamentos que tenham sido considerados como abrangidos pela Directiva 87/22/CEE⁽²⁹⁾ (os antigos medicamentos de «concertação»),
- medicamentos que tenham beneficiado dos procedimentos de reconhecimento mútuo previstos nos artigos 7º e 7ºA da Directiva 65/65/CEE,
- medicamentos autorizados nos termos do nº 4 do artigo 9º da Directiva 75/319/CEE,
- medicamentos que tenham sido sujeitos aos procedimentos previstos nos artigos 11º e 12º da Directiva 75/319/CEE⁽³⁰⁾.

⁽²⁹⁾ JO L 15 de 17.1.1987, p. 38. Directiva revogada pela Directiva 93/41/CEE.

⁽³⁰⁾ Para os medicamentos veterinários, qualquer referência a estes artigos deve ser entendida como sendo feita aos artigos 19º e 20º da Directiva 81/851/CEE.

8. Combinações fixas de medicamentos

Poderão surgir dúvidas em relação ao procedimento aplicável à autorização dos chamados «medicamentos em combinação» (ou seja, produtos que contêm dois ou mais medicamentos — como por exemplo certas vacinas — numa combinação fixa), nos casos em que o RCP de um ou mais dos medicamentos que fazem parte da combinação já estejam harmonizados. Em termos estritos, qualquer combinação de medicamentos constitui um produto único e independente, que deverá beneficiar de uma autorização e de um RCP separados. A combinação nunca poderá, portanto, ser vista como «o mesmo» medicamento ou como um medicamento «idêntico». No entanto, as autoridades competentes são obrigadas — na situação acima descrita — a tomar em conta e a respeitar a harmonização que já tenha sido conseguida no que respeita à avaliação de uma ou mais das partes constituintes da combinação de medicamentos. Caso contrário, haverá justificação para aplicar o disposto no artigo 12º da Directiva 75/319/CEE, a fim de manter a harmonização já conseguida.

9. Aplicação das disposições de reconhecimento mútuo a «extensões» de autorizações nacionais de introdução no mercado não harmonizadas

Algumas modificações de carácter fundamental (por exemplo: mudança das indicações terapêuticas, da potência, da forma farmacêutica ou da via de administração) de uma autorização de introdução no mercado exigem a apresentação de um novo pedido de autorização de introdução no mercado.

O facto de esses pedidos terem de ser apresentados através do procedimento de avaliação científica normalmente exigido para os novos pedidos e não através de um procedimento simplificado («procedimento para as variantes») não obsta a que, na opinião da Comissão, o requerente esteja, nesse caso, a apresentar um pedido de alteração de uma autorização existente e não um pedido totalmente novo. Quando as modificações respeitem à dosagem, a novas formas farmacêuticas ou a novas indicações, são deliberadamente designadas como extensões de uma autorização de introdução no mercado já existente.

Cabe aqui referir, neste contexto, o caso em que um requerente tenha obtido para um mesmo medicamento duas autorizações nacionais independentes em Estados-membros diferentes. Se posteriormente esse requerente manifestasse o desejo — através de um pedido de modificação ou variante das autorizações nacionais de introdução no mercado — de obter autorizações nacionais harmonizadas nos diferentes Estados-membros, seria manifestamente impossível excluir esse caso no âmbito de aplicação do procedimento de reconhecimento mútuo.

Nesse caso, o pedido de alteração ou variante terá de ser considerado como um pedido de autorização do medicamento na acepção do artigo 9º da Directiva 75/319/CEE, com as consequências legais que daí decorrem.

É óbvio que — tal como em qualquer outro caso de reconhecimento mútuo — os critérios relativos à identificação do medicamento e à existência e conteúdo do *dossier* terão de ser cumpridos. Por outras palavras, antes de qualquer procedimento de reconhecimento mútuo de uma extensão ou variante, o requerente terá de harmonizar os RCP já aprovados, de forma a basear os seus pedidos em todos os Estados-membros no mesmo *dossier*. Esta harmonização «a priori» poderá ter lugar através de um conjunto coordenado de procedimentos nacionais de autorização das variantes⁽³¹⁾ ou do procedimento comunitário previsto no artigo 11º da Directiva 75/319/CEE. Se o requerente decidir apresentar um *dossier* totalmente novo, sem qualquer referência aos *dossiers* já existentes em apoio das autorizações nacionais, essa harmonização prévia não será, como é óbvio, necessária.

CONCLUSÕES

O novo sistema comunitário de autorização de introdução de medicamentos no mercado foi criado em 1993 para permitir a harmonização e coerência de um mercado muito específico, que ainda é muito heterogéneo e se encontra muito dividido apesar de quase trinta anos de elaboração de normas técnicas e critérios comuns. Desde 1995 e, mais ainda, desde 1 de Janeiro de 1998, com o final dos acordos transitórios relativos aos procedimentos de reconhecimento mútuo, passou a existir um novo enquadramento jurídico comunitário que terá de ser usado para garantir uma harmonização gradual, contínua e sustentada de todos os medicamentos que são introduzidos no mercado comunitário.

Para além de permitir essa harmonização, o novo sistema comunitário de autorizações de introdução no mercado serve ainda três interesses diferentes. Aos cidadãos da Europa, permite garantir que os novos medicamentos introduzidos no mercado comunitário tenham sido avaliados de forma independente e de acordo com os mais elevados padrões científicos de qualidade, segurança e eficácia, para que um determinado medicamento seja utilizado nas mesmas condições em toda a União Europeia.

⁽³¹⁾ O Regulamento (CE) nº 541/95 não é aplicável às autorizações nacionais de introdução no mercado que não tenham passado por nenhum dos procedimentos comunitários.

À indústria farmacéutica, oferece um acesso rápido ao mercado único europeu, quer através de uma autorização comunitária única quer através dos efeitos do reconhecimento mútuo. Finalmente, e igualmente importante, racionaliza a utilização dos recursos necessários para a autorização e controlo dos medicamentos, eliminando a duplicação das avaliações que caracterizava o sistema anterior.

No entanto, o papel das autoridades públicas a nível nacional e comunitário limita-se à criação das condições económicas e regulamentares adequadas, cabendo aos operadores económicos aproveitar ao máximo as potencialidades do mercado único europeu. Nesse contexto, é absolutamente fundamental que as empresas farmacêuticas se integrem totalmente no novo ambiente regulador e o tomem em devida consideração nos seus diferentes projectos e estratégias comerciais, uma vez que passam a ser essas as «novas regras do jogo».

Os Estados-membros foram diligentes na criação da legislação que instituiu o mercado único e na aplicação das

orientações comunitárias para o desenvolvimento dos medicamentos. Contudo, as interpretações divergentes da parte de algumas administrações nacionais, uma certa falta de vontade de confiar nas avaliações científicas realizadas por outros Estados-membros e o arrastar dos processos administrativos nacionais (emissão de decisões administrativas) não permitiram tirar pleno proveito dos novos procedimentos. Esses atrasos a nível nacional continuam a limitar a contribuição positiva do mercado único para o acesso do público e dos pacientes aos medicamentos.

Para remediar essa situação e, em termos mais gerais, para melhorar o funcionamento dos procedimentos, poderão vir a ser necessárias algumas alterações dos actuais textos legais, o que terá de ser tratado no contexto da revisão global do novo sistema que deve ter lugar no ano 2000. A fim de preparar esses trabalhos, a Comissão está interessada em receber contribuições das administrações nacionais, da AEAM e de qualquer outra parte interessada (associações de consumidores e de pacientes, empresas farmacêuticas, federações industriais, etc.).

Não oposição a uma operação de concentração notificada

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

(98/C 229/04)

(Texto relevante para efeitos do EEE)

Em 3 de Julho de 1998, a Comissão decidiu não se opor à concentração notificada acima referida e declarou-a compatível com o mercado comum. Esta decisão é tomada com base no n.º 1, alínea b), do artigo 6.º do Regulamento (CEE) n.º 4064/89 do Conselho. O texto completo da decisão está disponível apenas em inglês e será tornado público depois de liberto do sigilo comercial. Estará disponível:

- em versão papel através dos serviços de vendas do Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Europeias (ver lista na última página),
- em formato electrónico na versão «CEN» da base de dados Celex, com o número de documento 398M1218. Celex é o sistema de documentação automatizado de legislação da Comunidade Europeia; para mais informações sobre a assinatura é favor contactar:

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