

Kommissionens meddelande om gemenskapsförfarande för godkännande för försäljning av läkemedel

(98/C 229/03)

INLEDNING

Som del av en övergripande strategi för att inrätta en gemensam marknad för läkemedel har gemenskapen infört en rad nya förfaranden för att bevilja godkännande för försäljning. Den 1 januari 1995 trädde två nya förfaranden för godkännandet av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel i kraft. I rådets förordning (EG) nr 2309/93 föreskrivs gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel (centraliserat förfarande) samt inrättandet av en europeisk läkemedelsmyndighet⁽¹⁾. Dessutom antogs tre direktiv⁽²⁾ som ändrade gemenskapens existerande läkemedelslagstiftning och därigenom skapade ett nytt förfarande för ömsesidigt godkännande av humanläkemedel och veterinärmedicinska⁽³⁾ läkemedel av nationella tillstånd, med bindande skiljedomsförfarande inom gemenskapen i fall av meningsskiljaktigheter mellan medlemsstater.

Den treåriga övergångsperiod som 1995 fastställdes för förfarandet för ömsesidigt godkännande löpte ut den 1 januari 1998. Efter detta datum skall tillträdet till marknaden föregås av antingen centraliserat eller ömsesidigt godkännande.

Oberoende nationella förfaranden kommer fortfarande att användas men är från och med den 1 januari 1998 strikt begränsade till den första fasen av ett ömsesidigt godkännande (när "referensmedlemsstaten" beviljar försäljningstillstånd) och till läkemedel som inte saluförs i mer än en medlemsstat.

När övergångsperioden för ömsesidigt förfarande nu har löpt ut och för att säkerställa att gemenskapens nya system för godkännande för försäljning skall fungera väl i fortsättningen är det på sin plats att granska ett antal nya frågor. Kommissionen vill därför klargöra sin ståndpunkt avseende vissa aspekter i anslutning till införandet av det centraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt godkännande.

⁽¹⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

⁽²⁾ Rådets direktiv 93/39/EEG, 93/40/EEG och 93/41/EEG, EGT L 214, 24.8.1993, s. 22, 31 och 40.

⁽³⁾ Med tanke på att göra meddelandet lättläsare och klarare ges endast hänvisningarna till direktiv rörande humanläkemedel i texten medan hänvisningarna till direktiv om veterinärmedicinska produkter ges i fotnoterna.

A. RÄCKVIDDEN HOS RÅDETS FÖRORDNING (EEG) nr 2309/93

Enligt artikel 3.1 i förordning (EEG) nr 2309/93 får läkemedel, som avses i del A i bilagan, släppas ut på marknaden inom gemenskapen endast om gemenskapen har meddelat godkännande för försäljning enligt bestämmelserna i denna förordning (obligatorisk användning av centraliserat förfarande).

Enligt artikel 3.2 i denna förordning kan den som ansvarar för att sådana läkemedel, som avses i del B i bilagan, släpps ut på marknaden ansöka om att gemenskapen skall bevilja godkännande för försäljning enligt bestämmelserna i denna förordning (frivillig användning av centraliserat förfarande).

Vid bedömningen av det centraliserade förfarandets räckvidd är det viktigt att ha tillgång till klara kriterier som avgör om ett läkemedel faller under kategorin av produkter för vilka gemenskapsgodkännande för försäljning är obligatoriskt (A-listans produkter) eller under kategorin för vilken det centraliserade förfarandet är frivilligt (B-listans produkter).

1. Del A i bilagan — bioteknologiskt utvecklade produkter

Det centraliserade förfarandet är obligatoriskt för läkemedel som utvecklats med de bioteknologiska processer som beskrivs i del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93. Bioteknologin sågs ursprungligen som en möjlighet att utveckla nya läkemedel som inte kunde utvecklas på annat sätt. Numera kan bioteknologi även införas i tillverkningen av existerande läkemedel för att förbättra utbyte, kvalitet och miljöhänsyn.

Del A i bilagan till ovan nämnda förordning täcker läkemedel som utvecklats med någon av följande bioteknologiska processer:

— Rekombinant DNA-teknik.

— Styrd utformning av genkodande för biologiskt verk samma proteiner i prokaryotia- och eukaryotiaorganismer, inklusive transformerade däggdjursceller.

- Hybridomteknik och metoder för användande av monoklonala antikroppar.

I kommissionens meddelande 94/C 82/04 (*) ges följande praktiska exempel på läkemedel som omfattas av del A:

- Produkter avsedda för genterapi.
- Vacciner från stammar som utvecklats med rekombinant DNA-teknik, inbegripet gendelektion.
- Varje läkemedel där en monoklonal antikropp har använts i någon del av tillverkningsprocessen.

a) *Läkemedel utvecklade med rekombinant DNA-teknik*

Då det fortsättningsvis uppstår frågor avseende innebörden i "läkemedel utvecklade med rekombinant DNA-teknik" önskar kommissionen förtydliga sin tolkning av dessa termer och därigenom precisera räckvidden av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93.

Det finns inledningsvis orsak att beakta att den huvudsakliga avsikten med att inrätta det centraliserade förfarandet var att förbättra den gemensamma marknadens funktion i fråga om läkemedel, undvika flerfaldiga vetenskapliga bedömningar och minska den administrativa bördan samt, som följd därav, gynna den europeiska läkemedelsindustrin. Läkemedel som har utvecklats med bioteknologiska processer ansågs vara en lämplig och lovande utgångspunkt för det centraliserade förfarandet. Det är också viktigt att betona att gemenskapens läkemedelslagstiftning föreskriver att kvaliteten, säkerheten och effektiviteten hos varje läkemedel måste säkerställas lika väl oavsett om centraliserat eller decentraliserat förfarande används. I detta hänseende är gemenskapslagstiftningens primära mål att värna om folkhälsan.

För att säkerställa att dessa förfaranden fungerar effektivt och väl är det särskilt viktigt att fastställa hur substanser som har utvecklats med rekombinant DNA-teknik och som ingår i läkemedel eller som ett väsentligt element i ett läkemedel skall kategoriseras när det gäller att välja förfarande.

Kommissionen anser att definitionen i den europeiska farmakopéns monografi om produkter tillverkade med rekombinant DNA-teknik (monografi 1997,784), som redan är del av gemenskapens läkemedelslagstiftning på grundval av hänvisningarna i direktiv 75/318/EEG (5), måste tillämpas i detta sammanhang.

Det betyder att varje läkemedel i vars sammansättning det ingår en komponent som har erhållits med rekombinant DNA-teknik omfattas av del A i förordning (EEG) nr 2309/93 oavsett om komponenten är en aktiv substans i läkemedlet eller inte.

b) *Produkter avsedda för genterapi*

Genterapi är en sammanfattande benämning för processer som omfattar överförandet av en gen, i regel ett stycke DNA, till mänsklig vävnad och genens efterföljande uttryck in vivo. Systemen för terapeutisk genöverföring och uttryck inbegriper ett terapeutiskt gen- och uttryckssystem som kallas en vektor. Administreringssystemet kan grunda sig antingen på virala vektorer (t.ex. retrovirala eller adenovirala vektorer) eller på icke-virala vektorer (t.ex. katjoniska liposomer eller molekylära konjugat). Vektorerna måste, oavsett sin fysiska natur, i sig anses vara del av "produkten avsedd för genterapi", som enligt gemenskapens lagstiftning är ett läkemedel. Vektorerna utgör sålunda en inbyggd del av den produkt som har terapeutisk verkan.

c) *Cellterapi*

Cellterapi innebär att autologa levande celler (som härrör från patienten själv) eller allogena celler (som härrör från en annan människa) eller även xenogena celler (som härrör från djur) administreras till människor. Administreringen av dessa valda celler kan föregås av att de i viss utsträckning modifieras eller processeras i avsikt att ändra cellernas biologiska egenskaper. Denna definition inbegriper expansion och

(*) EGT C 82, 19.3.1994, s. 4.

(5) EGT L 147, 9.6.1975, s. 1, direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG.
För veterinärmedicinska läkemedel: direktiv 81/852/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 16), senast ändrat genom direktiv 93/40/EEG.

aktivering av autologa cellpopulationer ex vivo (t.ex. adoptiv immunterapi) och användningen av allogena eller xenogena celler som ingår i mikrokapslar för proteinläkemedelsersättning.

Cellterapiprodukter som tillverkas industriellt måste anses vara läkemedel för vilka det krävs godkännande för försäljning. Om en cellterapiprodukt är resultatet av någon av de bioteknologiska processer som avses i del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, krävs gemenskapsgodkännande för produkten.

2. Del B i bilagan — högteknologiska produkter och produkter som innehåller nya aktiva substanser

Det centraliserade förfarandet är frivilligt för de läkemedel som avses i del B i samma bilaga. Trots att förfarandet i detta sammanhang har en frivillig karaktär har de rättsliga verkningarna av och särskilt de rättsliga egenskaperna hos gemenskapens godkännande för försäljning full verkan. Det är därför skäl att betona att ett läkemedel, när det en gång har beviljats gemenskapens godkännande för försäljning på grundval av del B i bilagan, inte längre kan bli föremål för efterföljande (eller tidigare) nationellt godkännande för försäljning.

a) Villkor för införlivande av artikel 4.3 punkt 8 a i direktiv 65/65/EEG⁽⁶⁾

Enligt denna artikel beviljas sökande vissa undantag avseende behovet att lämna in resultat från farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller kliniska prövningar. Vid centraliserat förfarande kan en sökande åberopa dessa undantag endast om de specifika villkor som fastställs i relevanta föreskrifter helt uppfylls.

1. Förkortad ansökan

Enligt artikel 4.3 punkt 8 a i och iii kan förkortad ansökan lämnas endast hos den myndighet som bedömt och godkänt den ursprungliga produkten, då det är denna myndighet som innehar dokumentationen gällande det läkemedel som till väsentliga delar hävdas vara identiskt med det som

⁽⁶⁾ EGT 22, 9.2.1965, s. 369/5, direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG.

För veterinärmedicinska läkemedel skall varje hänvisning till denna artikel förstås som artikel 5.3 punkt 10 a i, ii och iii i direktiv 81/851/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 1), senast ändrat genom direktiv 93/40/EEG.

ansökan gäller. I anslutning till det centraliserade förfarandet innebär detta att förkortade ansökningar kan lämnas in endast hos den europeiska läkemedelsmyndigheten.

— Avseende artikel 4.3 punkt 8 a i ("meddelat samtycke") skall den produkt med vilken väsentlig likhet⁽⁷⁾ hävdas vara centralt godkänd och den väsentliga likheten måste bevisas av sökanden. Dessutom måste samtycket från innehavaren av försäljningstillståndet för originalprodukten omfatta de referenser som används för granskning av den berörda ansökan.

— Avseende artikel 4.3 punkt 8 a iii ("generisk ansökan") skall den produkt med vilken väsentlig likhet hävdas vara godkänd inom gemenskapen och den väsentliga likheten måste bevisas av sökanden. Dessutom måste den produkt med vilken väsentlig likhet hävdas ha salförts i minst tio år i gemenskapen.

Såsom ovan konstaterats måste centraliserat förfarande alltid användas för en förkortad ansökan som berör ett läkemedel som har väsentlig likhet med ett annat läkemedel som redan har gemenskapens godkännande. I fråga om generiska ansökningar som hänvisar till dokumentationen för gemenskapens försäljningstillstånd för läkemedel som har väsentlig likhet med av gemenskapen godkända produkter som omfattas av del B i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93 måste det centraliserade förfarandet följas.

2. Bibliografisk ansökan

Avseende artikel 4.3 punkt 8 a ii ("bibliografisk ansökan") skall den väletablerade användningen av läkemedlets substanser bevisas. Sökande måste förse den europeiska läkemedelsmyndigheten med en fullständig uppsättning detaljerade referenser

⁽⁷⁾ Den exakta innebörden av begreppet "väsentlig likhet" beskrivs i "Notice to Applicants" (volym 2A och volym 6A i "The rules governing medicinal products in the European Union") på följande sätt: "samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning av verksamma beståndsdelar, samma läkemedelsform och vid behov lämpliga utförda biotillgänglighetsundersökningar; utvidgat kan begreppet 'väsentlig likhet' även tillämpas på olika orala former (t.ex. tabletter och kapslar) där samma verksamma beståndsdelar omedelbart frigörs".

till publicerad vetenskaplig litteratur som läggs fram i enlighet med direktiv 75/318/EEG⁽⁸⁾. Det bör också betonas att alla krav enligt detta direktiv måste behandlas i ansökan.

b) *Läkemedel som innehåller samma aktiva substanser som en i gemenskapen godkänd produkt.*

För att upprätthålla sammanhållningen och öppenheten samt säkerställa en enhetlig gemenskapsmarknad anser kommissionen att det centraliserade förfarandet skall användas i fall där en person som redan innehar ett försäljningstillstånd ansöker om försäljningstillstånd för ett annat läkemedel vars aktiva substanser redan är föremål för ett gemenskapsgodkännande, särskilt om den terapeutiska indikationen faller under ATC-kodens tredje nivå. I fall där den sökande inte ansöker om ett gemenskapsgodkännande på ovan beskrivet sätt skall de terapeutiska indikationerna som har godkänts av gemenskapen inte vara del av ett nationellt godkännande. I ett sådant sammanhang kommer kommissionen att överväga fördelen med att överlåta fallet till den europeiska läkemedelsmyndigheten genom skiljedomsförfarande i enlighet med artikel 11 eller artikel 12 i direktiv 75/319/EEG⁽⁹⁾, i avsikt att bevara den ovan nämnda sammanhållningen och öppenheten.

B. BIOTEKNOLOGISKT TILLVERKNINGSSTEG SOM INFÖRS EFTER ATT GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING HAR BEVILJATS

Enligt det nya systemet för gemenskapens godkännande för försäljning skall centraliserat förfarande användas för läkemedellämpningar som har utvecklats med bioteknologi. Klargörande krävs dock avseende vad som gäller för läkemedel som har godkänts i medlemsstaterna och redan finns på marknaden, i det fall att tillverkningsprocessen senare, efter det att godkännandet för försäljning har beviljats, kompletteras med ett eller flera bioteknologiska steg. Detta är situationen för hundratals produkter.

Dessa läkemedel har beviljats försäljningstillstånd och har därför bevisad kvalitet, säkerhet och effektivitet och används av patienter, i många fall långvarigt.

⁽⁸⁾ För veterinärmedicinska läkemedel: direktiv 81/852/EEG.

⁽⁹⁾ EGT L 147, 9.6.1975, s. 13, direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG. För veterinärmedicinska läkemedel skall varje hänvisning till dessa artiklar förstås som artikel 19 eller artikel 20 i direktiv 81/851/EEG.

Enligt gemenskapens läkemedelslagstiftning skall innehavaren av ett försäljningstillstånd underrätta den berörda myndigheten om varje ändring i tillverkningsprocessen. Detta inbegriper även införandet av ett bioteknologiskt tillverkningssteg. Om en aktiv substans från samma leverantör ingår i flera försäljningstillstånd kan dessa kombineras i avsikt att undvika flerfaldigt arbete.

Enligt kommissionens uppfattning är följande regler lämpliga i sådana fall:

1. **Substansen som berörs av att rekombinant DNA-teknik införs har en proteinaktig karaktär**

Enligt förordning (EEG) nr 2309/93 och de tidigare nämnda tolkningarna (se punkt A.1 ovan) av "läkemedel som utvecklats med rekombinant DNA-teknik", omfattas ett läkemedel under del A i bilagan av denna förordning om den substans som berörs av att tillverkningssteg med rekombinant DNA-teknik införs har en proteinaktig karaktär. Då måste produkten godkännas genom centraliserat förfarande.

2. **Övriga fall**

— Läkemedel som inte omfattas av kommissionens förordning (EG) nr 541/95 eller (EG) nr 542/95⁽¹⁰⁾ (produkter som inte har varit föremål för gemenskapsförfarande)

Om ett läkemedel inte omfattas av kommissionens förordning (EG) nr 541/95 eller (EG) nr 542/95 behöver innehavaren av försäljningstillståndet endast anmäla ändringen till de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna, förutsatt att han kan förse dessa myndigheter med intyg från den europeiska farmakopén i vilket det intygas att den berörda substansen även efter tillägget av det bioteknologiska steget fortfarande följer den europeiska farmakopéns monografier. Om substansen inte följer monografierna och ett intyg därför inte kan utfärdas, skall innehavaren av försäljningstillståndet lämna in en ansökan för ändring av det ursprungliga försäljningstillståndet och därvid följa nationellt tillämpliga bestämmelser.

Avseende substanser som beskrivs i den europeiska farmakopén och där införandet av det bioteknologiska steget medför risk för orenheter som inte kontrolleras i en monografi från den europeiska farma-

⁽¹⁰⁾ EGT L 55, 11.3.1995, s. 7 och 15.

kopén, måste sådana orenheter deklarerats och ett lämpligt undersökningsförfarande beskrivas. Om ett intyg som specificerar de kompletterande undersökningarna kan fås från den europeiska farmakopén, skall anmälningsförfarandet följas.

- Läkemedlet omfattas av förordning (EG) nr 541/95 (produkter som omfattas av godkännande för försäljning som har varit föremål för gemenskapsförfarande) eller av förordning (EG) nr 542/95 (produkter som omfattas av gemenskapens godkännande för försäljning)

För produkter som omfattas av förordning (EG) nr 541/95 och produkter som omfattas av förordning (EG) nr 542/95 samtidigt som de omfattas av förordning (EEG) nr 2309/93, skall innehavaren av försäljningstillståndet lämna en ansökan hos lämplig behörig myndighet (myndigheterna i de berörda medlemsstaterna eller europeiska läkemedelsmyndigheten). Om innehavaren av försäljningstillståndet kan bevisa att de specifika villkoren för en variation av typ I uppfylls och särskilt kan uppvisa ett intyg från den europeiska farmakopén om att den substans som berörs av att ett bioteknologiskt steg införs fortfarande följer den europeiska farmakopéns monografi, godtas ett förfarande för typ I-variation i den mening som avses i de ovan nämnda förordningarna från kommissionen.

C. LÄKEMEDLETS NAMN

Medlemsstaterna beviljar försäljningstillstånd till en enda tillståndsinnehavare som har ansvar för att släppa ut produkten på marknaden. Försäljningstillståndet inbegriper i förekommande fall INN-namn (gemensam internationell benämning) och om produkten har ett varumärke, ett enda upfunnet namn (varumärkesnamn). Endast ett varumärkesnamn skall normalt sett godkännas per beviljat försäljningstillstånd.

Detta gäller också för ett gemenskapsgodkännande där en enda sammanfattning av produktens viktigare egenskaper och en enda märkningstext har godkänts⁽¹⁾. Det rekommenderas att sökande använder det centraliserade

förfarandet för att i ett tidigt skede och innan ansökan lämnas meddela ett varumärkesnamn som kan användas inom hela gemenskapen samtidigt som ett eller flera alternativa varumärken hålls i reserv.

I undantagsfall och särskilt om ett förslaget varumärkesnamn har annullerats eller lämnats invändningar mot under varumärkeslagen i en medlemsstat, behandlas ärendet av kommissionen, för att inte patienterna och deras tillgång till det berörda läkemedlet i den berörda medlemsstaten skall missgynnas. Om innehavaren av försäljningstillståndet kan bevisa att det valda eller planerade varumärkesnamnet trots alla hans ansträngningar inte kan användas i en medlemsstat, beviljar kommissionen i undantagsfall godkännande för användning av ett annat varumärkesnamn i den medlemsstaten. Om ett undantag beviljas, har detta ingen inverkan på vare sig försäljningstillståndsinnehavarens rättsliga skyldigheter eller försäljningstillståndets giltighet i hela gemenskapen, och ett sådant undantag får inte användas som grund för uppdelning av den europeiska marknaden, dvs. för att begränsa eller hindra fri rörlighet för det berörda läkemedlet.

D. PARALLELL DISTRIBUTION AV LÄKEMEDEL SOM GODKÄNTS INOM GEMENSKAPEN

Ett gemenskapsgodkännande för försäljning är alltid giltigt i alla medlemsstater. Produkter som har släppts ut på marknaden i en av medlemsstaterna kan därför saluföras i gemenskapens alla andra delar av en distributör som har självständig ställning i förhållande till försäljningstillståndets innehavare ("paralleldistributör"). En sådan situation leder inte till ändringar för försäljningstillståndets innehavare, som självfallet bibehåller det ansvar som enligt gemenskapens lagstiftning åläggs honom.

En sådan situation avviker klart från en situation där det förekommer parallellimport av nationellt godkända läkemedel på grundval av skillnader som kan förekomma mellan försäljningstillståndet som har beviljats av den medlemsstat läkemedlet kommer från och den mottagande medlemsstaten. De enda krav som gäller i en situation med paralleldistribution är att etikettens och bipacksedelns språk ändras enligt kraven i artikel 4.2 och artikel 8 i direktiv 92/27/EEG⁽²⁾ eller, i mer sällsynta fall, att förpackningens storlek ändras (ompackning).

⁽¹⁾ För humanläkemedel: se svar från M. Bangeman på kommissionens vägnar på en skriftlig parlamentsfråga från K. Collins (skriftlig fråga nr E-2553/96, EGT C 83, 14.3.1997, s. 26).

⁽²⁾ För veterinärmedicinska läkemedel: artikel 47 och artikel 48.1 i direktiv 81/851/EEG.

I anslutning till läkemedel som är godkända av gemenskapen är det skäl att minnas att gemenskapens godkännande för försäljning alltid skall omfatta etikettens och bipacksedelns alla språkversioner och alla tillgängliga, godkända förpackningsstorlekar.

Det ursprungliga skicket för produkten inne i förpackningen får under inga omständigheter påverkas direkt eller indirekt och varje ändring av förpackningsstorleken måste tillbörligen rättfärdigas. Det betyder att man måste kunna bevisa att den ändrade förpackningsstorleken är helt nödvändig för att den paralleldistribuerade produkten skall gå att saluföra på samma villkor som produkten som distribueras av innehavaren av försäljningstillståndet.

Även om inget ytterligare godkännande krävs skall gemenskapen (i praktiken den europeiska läkemedelsmyndigheten) och de nationella myndigheterna (myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet kommer att distribueras parallellt) underrättas om paralleldistributionen. Detta behövs för att den europeiska läkemedelsmyndigheten skall kunna kontrollera förenligheten med villkoren i gemenskapens godkännande för försäljning och för att de nationella myndigheterna kan övervaka marknaden (satsmärkning, läkemedelsövervakning osv.) och genomföra granskning av erfarenheterna av produkterna efter tillverkningen.

1. Uppgifter som en paralleldistributör skall lämna

En paralleldistributör skall lämna följande uppgifter till den behöriga myndigheten:

- a) Namn (varumärke och INN-namn) för de berörda läkemedlen och deras tillståndsnummer i gemenskapens register över läkemedel.
- b) Paralleldistributörens namn eller affärsnamn.
- c) En eller flera prover av medicinerna i den form de kommer att saluföras i den mottagande medlemsstaten, inbegripet bipacksedlar.
- d) En kopia av tillståndet för distribution i parti i den mening som avses i artikel 3 i direktiv 92/25/EEG⁽¹³⁾ (om kopian inte redan har lämnats till myndigheterna) eller av ett tillverkningstillstånd i den mening

som avses i artikel 16 i direktiv 75/319/EEG⁽¹⁴⁾ (om kopian inte redan har lämnats till myndigheterna) om förpackningsstorleken har ändrats jämfört med tidigare godkända förpackningsstorlekar.

- e) I förekommande fall en detaljerad motivering för varför förpackningsstorleken har ändrats jämfört med tidigare godkända förpackningsstorlekar.

2. Förfarande

Den behöriga myndigheten skall inom 30 dagar till kommissionen lämna in eventuella invändningar samt en utförlig redogörelse för skälen till invändningarna. En paralleldistributör måste i egenskap av distributör i parti självfallet uppfylla de krav som åläggs honom enligt artiklarna 5 och 8 i direktiv 92/25/EEG⁽¹⁵⁾.

Enligt aktuell rättspraxis vid Europeiska gemenskapernas domstol måste en paralleldistributör på förhand underrätta ägaren av varumärket om att den omförpackade produkten kommer att saluföras. Varumärkesägaren kan också kräva att paralleldistributören förser honom med ett prov av den omförpackade produkten innan den saluförs, så att han kan kontrollera att produktens utseende efter omförpackningen inte kan skada varumärkets rykte.

E. FÖRFARANDET FÖR ÖMSESIDIGT GODKÄNNANDE

Gemenskapens förfarande för ömsesidigt godkännande är avsett att värna om folkhälsan och ett av de primära målen för förfarandet i det nya systemet är att harmonisera de nationella försäljningstillstånden och undvika flerfaldiga bedömningar. Genom förfarandet fås dessutom möjlighet till hänvisning till gemenskapen (skiljedomsförfarandet) i fall av meningsskiljaktigheter mellan medlemsstater. När harmonisering har uppnåtts upprätthålls den av nya förfaranden i anslutning till variationer och läkemedelsövervakning, oavsett vad som utgjorde grund till harmoniseringen (t.ex. ömsesidigt godkännande på begäran av ett företag eller en medlemsstat, avvikande beslut i olika medlemsstater eller fall av gemenskapsintresse).

⁽¹³⁾ EGT L 113, 30.4.1992, s. 1; för veterinärmedicinska läkemedel: artikel 50a i direktiv 81/851/EEG.

⁽¹⁴⁾ För veterinärmedicinska läkemedel: artikel 24 i direktiv 81/851/EEG.

⁽¹⁵⁾ För veterinärmedicinska läkemedel: artiklarna 50a och 50b i direktiv 81/851/EEG.

1. Rättslig grund

Genom rådets direktiv 93/40/EEG⁽¹⁶⁾ kompletterades gemenskapens läkemedelslagstiftning med bestämmelser som fastställer räckvidden och metoderna för hur förfarandet för ömsesidigt godkännande skall tillämpas. De viktigaste bestämmelserna avseende hur räckvidden och funktionen hos detta förfarande skall fastställas är följande:

- Artikel 4, punkt 11 i rådets direktiv 65/65/EEG⁽¹⁷⁾, som föreskriver skyldigheten att lämna uppgifter till den behöriga myndigheten (även om denna bestämmelse inte är direkt kopplad till ömsesidigt godkännande har den en särskilt viktig roll för förfarandet för ömsesidigt godkännande).
- Ansökningar för produkter som redan har godkänts i en annan medlemsstat, dvs. ömsesidigt godkännande på begäran av en sökande (artikel 9 i direktiv 75/319/EEG)⁽¹⁸⁾ och obligatoriskt ömsesidigt godkännande från medlemsstaternas behöriga myndigheter (artikel 7a i direktiv 65/65/EEG)⁽¹⁹⁾.
- Samtidiga ansökningar för produkter som ännu inte har godkänts i en medlemsstat (artikel 7.2 i direktiv 65/65/EEG)⁽²⁰⁾.

2. Övergångsperiodens slut

När dessa bestämmelser antogs fastställdes en övergångsperiod på tre år (1995—1998) för att ge medlemsstaterna och industrin möjlighet att gradvis bekanta sig med systemets funktion innan det blir obligatoriskt att följa det. Det betydde att sökande som ville få tillträde till marknaden i mer än en medlemsstat hade möjlighet att välja mellan förfarandet för ömsesidigt godkännande och oberoende nationella ansökningar.

⁽¹⁶⁾ För veterinärmedicinska läkemedel: direktiv 93/40/EEG.

⁽¹⁷⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 5.13 i direktiv 81/851/EEG.

⁽¹⁸⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 17 i direktiv 81/851/EEG.

⁽¹⁹⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 8 a i direktiv 81/851/EEG.

⁽²⁰⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 8 andra stycket i direktiv 81/851/EEG.

Övergångsperioden löpte ut den 31 december 1997. Tillträdet (annat än med centraliserat förfarande) till gemenskapens marknad sker därför numera genom ömsesidigt godkännande. Detta innebär att alla läkemedel som från och med nu avses att släppas ut på marknaden i mer än en medlemsstat skall behandlas endast genom förfarandet för ömsesidigt godkännande.

Från och med den 1 januari 1998 måste alltså varje ansökan⁽²¹⁾ gällande godkännandet av ett läkemedel som redan är föremål för befintligt försäljningstillstånd i en annan medlemsstat följa gemenskapens förfarande för ömsesidigt godkännande. Genom detta säkerställs enhetliga beslut om försäljningstillstånd över hela den gemensamma europeiska marknaden.

I anslutning till detta är det värt att nämna det särskilda fall då en sökande drar tillbaka sin ansökan rörande ett läkemedel i en bestämd medlemsstat medan förfarande för ömsesidigt godkännande pågår, i avsikt att undvika skiljedomsförfarande (enligt artikel 10 i direktiv 75/319/EEG)⁽²²⁾ som inleds av den medlemsstaten. När övergångsperioden är slut har denna sökande inte längre någon möjlighet att få tillträde till marknaden i den medlemsstat där ansökan för den berörda produkten har dragits tillbaka, på grund av att fristående försäljningstillstånd för en produkt som redan har tillstånd i en annan medlemsstat inte kan godkännas.

3. Tillämpningen av artikel 4.3 punkt 11 i direktiv 65/65/EEG i anslutning till förfarandet för ömsesidigt godkännande (dokumentation som skall bifogas ansökan)

För att få tillstånd att saluföra ett läkemedel på marknaden måste de sökande lämna in en ansökan om försäljningstillstånd till de behöriga myndigheterna i varje medlemsstat där de sökande avser saluföra läkemedlet. De sökande skall därvid lägga fram bevis för produktens kvalitet, säkerhet och effekt samt administrativa uppgifter, i enlighet med bestämmelserna i direktiv 65/65/EEG. För att säkerställa tillgängligheten hos de nödvändiga uppgifter som används som grund för ömsesidigt godkännande måste de sökande uppfylla bestämmelserna i artikel 4.3 punkt 11 i direktiv 65/65/EEG, både vid tidpunkten för inlämnandet och senare genom regelbundna uppdateringar.

⁽²¹⁾ Exaktare uttryckt: varje ansökan som validerats från och med den 1 januari 1998.

⁽²²⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 18 punkt 13 i direktiv 81/851/EEG.

I denna artikel uppräknas de uppgifter och dokument som måste bifogas varje ansökan om godkännande för försäljning (oavsett om det gäller ansökan om centralt godkännande, nationellt godkännande eller ömsesidigt godkännande av ett nationellt godkännande). Denna föreskrift spelar en särskilt viktig roll i anslutning till förfarandet för ömsesidigt godkännande. I punkt 11 åläggs varje sökande att lämna följande information:

- Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som utfärdats i andra medlemsstater eller i tredje land samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning enligt direktiv 65/65/EEG.
- Kopior av den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper, som den sökande föreslagit eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten godkänt.
- Kopior av den bipacksedel, som föreslagits enligt artikel 6 i direktiv 92/27/EEG eller som godkänts av de ansvariga myndigheterna i medlemsstaten enligt artikel 10 i samma direktiv⁽²³⁾.
- Uppgifter om eventuella beslut att vägra tillstånd, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut.

Enligt artikel 4.3 punkt 11 skall sökande bifoga ”kopior av eventuella godkännanden som utfärdats”. Enligt lagstiftningen behöver sökande inte lämna information om godkännanden som har beviljats andra personer. För att hindra att denna bestämmelse kringgås, betraktas dock sökande som tillhör samma moderbolag eller bolagsgrupp såsom en och samma enhet. Sökande som, även om de inte tillhör samma moderbolag eller företagsgrupp, har slutit avtal (t.ex. licenstagare) eller som förfar samordnat när det gäller att släppa ut de berörda läkemedlen på marknaden i olika medlemsstater, måste även betraktas som en enhet i den mening som avses i artikel 4.3 punkt 11.

I detta särskilda sammanhang behövs kriterier för att fastställa innebörden i begreppet ”berörda läkemedel”.

⁽²³⁾ För veterinärmedicinska läkemedel: artikel 48 i direktiv 81/851/EEG.

Kommissionen anser att detta begrepp skall omfatta alla läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning av aktiva substanser (dvs. samma styrka), samma läkemedelsform som den produkt för vilken försäljningstillstånd ansökes.

De sökande rekommenderas starkt att — enligt artikel 4.3 punkt 11 i direktiv 65/65/EEG — förse den ansvariga myndigheten med all annan tillgänglig information om liknande eller anslutande försäljningstillstånd som har beviljats eller ansökningar som har lämnats in i andra medlemsstater eller i tredje länder. När sådan information överlämnas underlättas den ansvariga myndighetens fastställande av att inga rättsliga krav kringgås. Att överlämna informationen är därför i den sökandes eget intresse och bidrar till en välfungerande och snabb behandling.

4. Förfarande för ömsesidigt godkännande begärt av den sökande (artikel 9 i direktiv 75/319/EEG)

a) *Normalt förfarande*

Artikel 9 i direktiv 75/319/EEG hänför sig till medlemsstaters (berörda medlemsstaters) ömsesidiga godkännande av ett nationellt försäljningstillstånd som tidigare har beviljats av en första medlemsstat (referensmedlemsstat) i fall där en sökande har begärt detta förfarande i anslutning till att ansökningar lämnas in i de berörda medlemsstaterna. Artikel 9 gäller uttryckligen endast fall där ett försäljningstillstånd redan har beviljats i en annan medlemsstat. Fall där identiska ansökningar är under behandling i olika medlemsstater och där tidigare tillstånd ännu inte har beviljats i en annan medlemsstat omfattas inte av denna artikel.

Enligt bestämmelserna i artikel 9 måste de sökande uppfylla följande villkor:

- Ansökan om försäljningstillstånd måste uppfylla kraven i läkemedelslagstiftningen, dvs. vara en giltig ansökan som till tillämpliga delar åtföljs av de uppgifter och dokument som nämns i artikel 4, 4a och 4b i direktiv 65/65/EEG.
- Den sökande måste intyga att de dokument som lämnas in är identiska med de dokument som har godtagits i den första medlemsstaten och han skall

intyga att den föreslagna sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper är identisk med den sammanfattning som har godtagits i den första medlemsstaten. Likaså skall han intyga att alla dokument som används som en del av förfarandet är identiska.

När en sökande uppfyller dessa villkor skall det första försäljningstillståndet godkännas, särskilt sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper såsom den har godkänts i den första medlemsstaten. I fall där en medlemsstat inte kan godkänna försäljningstillståndet från den första medlemsstaten överläts ärendet till skiljemannadomstol (artikel 10 i direktiv 75/319/EEG)⁽²⁴⁾.

b) *Identisk sammanfattning av produktens viktigare egenskaper och identiska dokument*

Enligt artikel 9 krävs uttryckligen att den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som den sökande har föreslagit i enlighet med artikel 4a i direktiv 65/65/EEG är identisk med den sammanfattning som har godtagits i den första medlemsstaten. I denna bestämmelse fastställs tydligt att sammanfattningarna av de viktigare produktens egenskaper för läkemedel som är föremål för förfarandet för ömsesidigt godkännande måste vara identiska. Härvid beviljas följande undantag:

- Läkemedlets namn⁽²⁵⁾ (på grund av att namnet utgör ett formellt, inte ett väsentligt element för en produkts identitet).
- Namnet på innehavaren av försäljningstillståndet (på grund av att den sökande som tillhör samma moderbolag eller bolagsgrupp och att en sökande som har slutit avtal eller som förfar samordnat i anslutning till att det berörda läkemedlet släpps ut på marknaden betraktas såsom en och samma enhet).

De sökande skall göras medvetna om att identiska produkter i regel skall ha identiska namn, om det inte finns tvingande skäl att förfara annorlunda.

I anslutning till ömsesidigt godkännande skall den sökande intyga (enligt artikel 9) att dokumenten

⁽²⁴⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 18 i direktiv 81/851/EEG.

⁽²⁵⁾ Mot slutfasen av förfarandet för ömsesidigt godkännande förekommer bara ett godkänt varumärkesnamn per beviljat försäljningstillstånd (nationella försäljningstillstånd), vilket är i enlighet med gemenskapslagstiftningens aktuella bestämmelser, såsom understryks under punkt C.

är identiska med de dokument som har godtagits i den första medlemsstaten eller skall specificera varje tillägg eller ändring som dokumenten eventuellt innehåller. Identiska produkter med identisk sammanfattning av de viktigare produktens egenskaper skall grunda sig på identiska dokument, eftersom varje avvikelse som kan ha kommit in mellan beviljandet av det första försäljningstillståndet och ansökan för ömsesidigt godkännande skall minst ha anmälts till den behöriga myndigheten och skall redan finnas i de dokument som gäller för produkten. För att säkerställa att full harmonisering uppnås i förfarandet för ömsesidigt godkännande tas denna faktor upp i lagstiftningen, i vilken den sökande uppmanas att specificera eventuella behov att uppdatera dokumenten i anslutning till ömsesidigt godkännande.

c) *Dokumentens innehåll*

Det faktum att lagstiftningen innehåller uttryckliga krav om att den som ansöker om ömsesidigt godkännande måste lämna in en ansökan samt alla relevanta uppgifter och dokument är beskrivande för en allmän princip som gäller för förfarandet om ömsesidigt godkännande av läkemedel: "Varje berörd medlemsstat skall ha tillgång till fullständig dokumentation." Enligt lagstiftningen godkänns inte en situation där endast en medlemsstat har fullständiga dokument medan andra berörda medlemsstater är hänvisade till dokument i en annan medlemsstat. Detta faktum har betydande följder särskilt för det ömsesidiga godkännandet av generiska läkemedel.

Såsom tidigare har betonats, skall tillståndsinnehavaren i anslutning till ansökan för ömsesidigt godkännande lämna in alla uppgifter och dokument som nämns i artikel 4 och 4a i direktiv 65/65/EEG.

Enligt artikel 4.3 punkt 8 a beviljas de sökande vissa undantag avseende behovet att meddela resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller kliniska prövningar. Enligt den ovan nämnda principen om att "varje medlemsstat skall ha tillgång till fullständig dokumentation" kan en sökande i anslutning till förfarandet för ömsesidigt godkännande utnyttja dessa undantag endast om de specifika villkor som anges i artikel 4.3 punkt 8 a⁽²⁶⁾ uppfylls även i de medlemsstater där ömsesidigt godkännande

⁽²⁶⁾ Det måste betonas att dessa specifika villkor har förblivit oförändrade trots inrättandet av förfarandet för ömsesidigt godkännande (och det centraliserade förfarandet).

ansöks (de berörda medlemsstaterna). Detta innebär särskilt följande:

— Avseende artikel 4.3 punkt 8 a i ("meddelat samtycke") måste den produkt med vilken väsentlig likhet hävdas vara godkänd i både referensstaten och de berörda medlemsstaterna (en eller flera), och den sökande måste bevisa den väsentliga likheten i alla dessa medlemsstater (utom om den "ursprungliga produkten" redan har varit föremål för ömsesidigt godkännande i de berörda medlemsstaterna, i vilket fall kriterierna för väsentlig likhet automatiskt uppfylls). Dessutom måste samtycket från innehavaren av försäljningstillståndet för den ursprungliga produkten omfatta användandet av de farmakologiska, toxikologiska och kliniska referenser som ingår i den ursprungliga produktens dokumentation i varje medlemsstat som berörs av förfarandet.

— Avseende artikel 4.3 punkt 8 a ii ("bibliografisk ansökan") skall den sökande förse den medlemsstat som berörs av förfarandet för ömsesidigt godkännande med fullständig dokumentation som innefattar bevis på väletablerad användning av produktens beståndsdelar genom utförliga hänvisningar till publicerad vetenskaplig litteratur, som skall läggas fram i enlighet med direktiv 75/318/EEG. Det finns också skäl att betona att alla krav som anges i detta direktiv måste behandlas i ansökan. Den sökande kan självfallet välja vilken referenslitteratur han grundar sin ansökan på i referensmedlemsstaten. Referensmedlemsstatens godkännande av dessa litteraturreferenser bildar en ram för utfärdandet av det försäljningstillstånd som senare utgör föremål för ömsesidigt godkännande. Enligt den ovan nämnda artikeln måste de inlämnade uppgifterna utgöra bevis för erkänd verkan och en godtagbar säkerhetsnivå avseende beståndsdelarna i det läkemedel som är föremål för bedömning. De ansökningar som registreras i detta sammanhang skall vara och förbli fullständiga och oberoende (fristående ansökningar).

— Avseende artikel 4.3 punkt 8 a iii ("generisk ansökan") måste den produkt med vilken väsentlig likhet hävdas vara godkänd i både referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna och den sökande måste bevisa att väsentlig likhet föreligger i alla berörda medlemsstater. Undantag medges om den "ursprungliga produkten" redan har varit föremål för ett gemenskapsförfarande, i vilket fall

kriterierna för väsentlig likhet automatiskt uppfylls i de berörda medlemsstaterna när de bevisas i referensmedlemsstaten.

Dessutom skall den produkt med vilken väsentlig likhet hävdas ha varit godkänd inom gemenskapen på grundval av gemenskapsbestämmelser som har varit i kraft minst sex (eller tio) år. Om skyddsperioden är samma i alla berörda medlemsstater uppstår inga problem. Om däremot skyddsperioden i de berörda medlemsstaterna är längre än i referensmedlemsstaten är ömsesidigt godkännande i den berörda medlemsstaten inte möjligt före tioårsperiodens utgång.

d) *Specifika fall avseende generiska produkter*

Gemenskapens lagstiftning innehåller inga undantag avseende generiska produkters valbarhet för förfarandet för ömsesidigt godkännande och förfarandets inlämnandet till den del sådana produkter berörs.

På grund av specialdragen hos dessa produkter önskar kommissionen betona följande punkter.

För ansökningar om ömsesidigt godkännande av försäljningstillstånd för generiska läkemedel i medlemsstater där sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper för den produkt med vilken väsentlig likhet hävdas inte har harmoniserats, måste den sökande lägga fram bevis för den väsentliga likheten i alla berörda medlemsstater. Ett särskilt krav är att alla indikationer i sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper som föreslås i den generiska ansökan (såsom den har godkänts i referensmedlemsstaten) måste finnas i sammanfattningen av originalproduktens viktigare egenskaper, på grund av att sammanfattningen kan ha tilläggsindikationer, åtminstone i vissa av de berörda medlemsstaterna.

Bevisen på väsentlig likhet kan inbegripa behovet att redovisa lämpliga undersökningar om biotillgänglighet. Även i fall där originalprodukterna (eller exaktare uttryckt, sammanfattningarna av originalprodukternas viktigare egenskaper) inte (ännu) har harmoniserats, måste medlemsstaterna så långt det är möjligt och till tillämpliga delar beakta resultaten från de biotillgänglighetsundersökningar som används i referensmedlemsstaten.

Svårigheter kan uppstå vid ömsesidigt godkännande av försäljningstillståndet för ett "generiskt" läkemedel. Detta på grund av att ömsesidigt godkännande i vissa fall kunde resultera i (horisontell) harmonisering mellan medlemsstater avseende sammanfattningen av den generiska produktens viktigare egenskaper men samtidigt (vertikala) konflikter inom enskilda medlemsstater mellan den harmoniserade sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper och sammanfattningen av originalproduktens viktigare egenskaper i samma medlemsstat. Detta beror på det faktum att "originalprodukten", dvs. det första försäljningstillståndet som beviljats upphovsföretaget och med vilket "väsentlig likhet" hävdas, inte alltid har samma sammanfattning av produktens viktigare egenskaper i alla medlemsstater. En sådan situation kan tolereras så länge som den inte leder till problem för folkhälsan. Om situationen leder till allvarlig risk för folkhälsan (närmast avseende kontraindikationer, biverkningar, försiktighetsåtgärder vid användning osv.), måste frågan bli föremål för skiljedomsförfarande enligt artikel 10 i direktiv 75/319/EEG till den del som berör den generiska produkten. Genom ett förfarande grundat på artikel 11 i samma direktiv säkerställs samtidigt parallell harmonisering av de nationella sammanfattningarna av produktens viktigare egenskaper för originalprodukten.

5. Ömsesidigt godkännande, förfarande inlett av en medlemsstat (artikel 7a i direktiv 65/65/EEG)

I artikel 7a i direktiv 65/65/EEG (som blev bindande från och med den 1.1.1998) föreskrivs medlemsstaternas skyldighet att alltid när det är tillämpligt inleda ett förfarande för ömsesidigt godkännande oavsett vilket förfaringsätt den sökande har valt. Denna bindande bestämmelse avser alla ansökningar som validerats den 1.1.1998 och senare. Från och med detta datum måste därför varje ansökan avseende ett läkemedel som redan täcks av ett befintligt försäljningstillstånd i en annan medlemsstat beaktas i anslutning till förfarandet för ömsesidigt godkännande.

Detta förfarande måste därför ses som en "uppsamlingsbestämmelse" som har antagits med tanke på medlemsstaterna, för att säkerställa att de gemenskapsbestämmelser som berör ömsesidigt erkännande av nationella försäljningstillstånd införs på ett effektivt sätt.

I anslutning till detta anser kommissionen att skillnader mellan en sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som redan har godkänts i en medlemsstat och en

föreslagen sammanfattningen som utgör del av en ansökan under behandling i en annan medlemsstat, inte automatiskt hindrar den senare medlemsstaten från att inleda ett förfarande för ömsesidigt godkännande⁽²⁷⁾. Om de berörda skillnaderna inte har terapeutiska följder⁽²⁸⁾, dvs. båda produkterna har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning av aktiva substanser (samma styrka) och samma läkemedelsform, måste de anses vara samma och förfarandet för ömsesidigt godkännande måste följas.

När det gäller ett läkemedel med väletablerad användning som har bevisats i enlighet med artikel 4 tredje stycket punkt 8a ii i direktiv 65/65/EEG ("bibliografisk ansökan") och denna väletablerade användning grundar sig på referenser till en existerande grupp produkter med olika sammanfattningar av produktens viktigare egenskaper i medlemsstaterna, kan nationella oberoende förfaranden fortfarande följas till den del det inte finns någon gemenskapsharmonisering avseende användningen av de berörda produkternas beståndsdelar. Avsikten med artikel 7a i direktiv 75/319/EEG är inte att uppnå harmonisering av en hel terapeutisk kategori eller en hel produktgrupp. Artikel 11 i samma direktiv förblir självfallet tillämplig.

6. Samtidiga ansökningar (artikel 7.2 i direktiv 65/65/EEG)

Enligt artikel 7.2 i direktiv 65/65/EEG kan en medlemsstat inleda ett förfarande för ömsesidigt godkännande om en ansökan som lämnats in i en medlemsstat

⁽²⁷⁾ Detta gäller självfallet när sökanden är samma i de berörda medlemsstaterna. En sökande som tillhör samma moderbolag eller bolagsgrupp skall betraktas som en och samma enhet. En sökande som, utan att tillhöra samma moderbolag eller bolagsgrupp, har slutit avtal (t.ex. "licenstagare") eller som förfar samordnat avseende att släppa de berörda läkemedlen ut på marknaden i de olika medlemsstaterna, skall också betraktas som en enda enhet (se också punkt E.3).

⁽²⁸⁾ Samma synsätt har redan följts av domstolen avseende parallellimport för att avgöra om den importerade produkten är samma som den produkt som redan saluförs i importlandet och som därför kan omfattas av samma försäljningstillstånd (se t.ex. mål C-201/94 The Queen mot Medicines Control Agency, ex parte: Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd [1996] REG I-5846).

redan är föremål för pågående granskning i en annan medlemsstat.

Denna bestämmelse omfattar uttryckligen endast de fall där identiska ansökningar är under behandling i olika medlemsstater och där ett tidigare godkännande ännu inte har beviljats i en annan medlemsstat. Fall där försäljningstillstånd redan har utfärdats i en annan medlemsstat omfattas inte av denna artikel. I sådana fall tillämpas artikel 7a i direktiv 65/65/EEG.

Ordet "får" i artikel 7.2 innebär att den berörda medlemsstaten kan välja mellan att avbryta den noggranna granskningen av ansökan och avvakta den provningsrapport som den andra medlemsstaten skall utarbeta, eller att fortsätta med granskningen av ansökan. Bestämmelsen är tillämplig och förblir tillämplig på alla ansökningar som lämnats in efter den 1 januari 1995. Det att artikel 7a träder i kraft den 1 januari 1998 har ingen direkt inverkan på bestämmelsens tillämplighet. Olika medlemsstater "får" därför fortsätta parallellt med samtidiga och identiska ansökningar under artikel 7.2 även efter den 1 januari 1998. Denna möjligt är dock endast teoretisk, på grund av att artikel 7a i direktiv 65/65/EEG blir tillämplig omedelbart när den ena av de två medlemsstaterna i praktiken beviljar ett försäljningstillstånd, varvid den medlemsstat som ännu inte har beviljat ett tillstånd måste inleda ett förfarande för ömsesidigt godkännande i enlighet med denna artikel.

Eftersom ansökan måste vara föremål för pågående granskning i den andra medlemsstaten, innebär mekanismen ett krav på aktivt samarbete mellan medlemsstaterna. När det är fastställt att en ansökan är föremål för pågående granskning skall den medlemsstat som har avbrutit bedömningen av ansökan underrätta den andra (referens-)medlemsstaten och den sökande om sitt beslut att avbryta den noggranna granskningen av den berörda ansökan.

Den medlemsstat som avbröt granskningen skall inom 90 dagar efter mottagandet av provningsrapporten antingen erkänna den andra (referens-)medlemsstatens beslut och den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som denna medlemsstat har godkänt eller tillämpa förfarandena i artiklarna 10, 11 och 12 i direktiv 75/319/EEG (skiljedomsförfarande), om den finner skäl

att anta att det aktuella läkemedlet, om det tilläts, skulle kunna medföra risk för människors hälsa.

7. Upprätthålla uppnådd harmonisering

Såsom redan betonats ovan, grundar sig det ömsesidiga godkännandet av försäljningstillstånd för läkemedel på principen om att sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper för produkter som har varit föremål för förfarandet för ömsesidigt godkännande skall vara identisk och förbli identisk i alla medlemsstater. Denna princip, som uttrycks i artikel 15 i direktiv 75/319/EEG, täcker klart och tydligt alla försäljningstillstånd som har beviljats enligt de förfaranden som anges i artikel 9 i direktiv 75/319/EEG och artikel 7 och 7a i direktiv 65/65/EEG.

Principen om att uppnådd harmonisering måste bibehållas är dock inte begränsad till produkter som har varit föremål för ömsesidigt godkännande. Såsom konstaterats ovan, täcker principen också alla andra fall där en sammanfattning av produktens viktigare egenskaper är helt eller delvis harmoniserad genom ett gemenskapsförfarande.

I följande fall måste tillstånden under alla omständigheter anses vara harmoniserade i alla berörda medlemsstater:

- Läkemedel som har behandlats inom räckvidden av direktiv 87/22/EEG⁽²⁹⁾ (tidigare samordnade produkter).
- Läkemedel som har gynnats av de förfaranden för ömsesidigt godkännande som nämns i artiklarna 7 och 7a i direktiv 65/65/EEG.
- Läkemedel som har fått tillstånd enligt artikel 9.4 i direktiv 75/319/EEG.
- Läkemedel som har varit föremål för hänvisande till förfarandena enligt artiklarna 11 och 12 i direktiv 75/319/EEG⁽³⁰⁾.

⁽²⁹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 38, direktivet upphävt genom direktiv 93/41/EEG.

⁽³⁰⁾ För veterinärmedicinska läkemedel skall alla hänvisningar till denna artikel förstås som artikel 19 eller artikel 20 i direktiv 81/851/EEG.

8. Fasta produktkombinationer

Det är tänkbart att det uppstår frågor avseende vilket förfarande som skall tillämpas för att bevilja tillstånd för "kombinationsprodukter" (produkter som innehåller ett eller flera läkemedel, t.ex. vacciner, i fasta kombinationer) när sammanfattningarna av produktens viktigare egenskaper för en eller flera av produkterna i kombinationen redan är harmoniserade. Strikt taget är varje kombinationsprodukt en separat och unik produkt för vilken det krävs separat tillstånd och separat sammanfattning av produktens viktigare egenskaper. Kombinationsprodukten kan därför aldrig anses vara "samma som" eller "identisk med" produkt som ingår i kombinationen. I en sådan situation är en behörig myndighet ändå skyldig att beakta och respektera den harmonisering som hittills uppnåtts till den del som berör prövningen av en eller flera delar av kombinationsprodukten. Under andra omständigheter vore detta ett klart fall för att tillämpa bestämmelsen i artikel 12 i direktiv 75/319/EEG med tanke på att upprätthålla harmoniseringen.

9. Tillämpningen av bestämmelserna för ömsesidigt godkännande på "utökningar" av icke-harmoniserade nationella försäljningstillstånd

Vissa grundläggande ändringar (t.ex. ändringar av de terapeutiska indikationerna eller ändringar av styrka, läkemedelsform eller administreringsväg) av ett försäljningstillstånd föranleder krav på ansökan om ett nytt försäljningstillstånd.

Det faktum att ansökningarna för sådana ändringar måste göras genom det förfarande med vetenskaplig prövning som normalt krävs för nya ansökningar, och inte genom ett förenklat förfarande ("variationsförfarandet") får inte skymma det faktum att sökande i sådana fall, enligt kommissionens synsätt, ansöker om en ändring till ett befintligt försäljningstillstånd och inte om ett helt nytt tillstånd. När sådana ändringar leder till att nya doser, nya läkemedelsformer eller nya indikationer krävs, kallas de medvetet utökningar av ett befintligt försäljningstillstånd.

Det är i detta sammanhang värt att nämna det fall där en sökande som avseende samma läkemedel ursprungligen har beviljats två olika och rent nationella tillstånd i olika medlemsstater. Om samma sökande senare önskar er hålla harmoniserade nationella tillstånd i olika medlemsstater, genom att lämna in ansökningar om ändringar eller variationer till de nationella försäljningstillstånden, vore det helt klart inte möjligt att utesluta ett sådant fall från räckvidden av förfarandet för ömsesidigt godkännande.

I ett sådant fall måste ansökan för den berörda ändringen eller variationen ses som en ansökan om tillstånd för samma produkt i den mening som avses i artikel 9 i direktiv 75/319/EEG, med de resulterande rättsliga följderna.

Det är underförstått — på samma sätt som i alla andra fall av ömsesidigt godkännande — att kriterierna avseende produktens identitet och dokumentationens identitet och fullständighet måste uppfyllas. Det betyder att varje förfarande för ömsesidigt godkännande av utökningar måste föregås av att sökande harmoniserar den tidigare godkända sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper som stöd för hans ansökningar i alla berörda medlemsstater med samma dokumentation. Denna a priori-harmonisering kan uppnås antingen genom en uppsättning samordnade förfaranden för nationella variationer⁽³¹⁾ eller genom gemenskapsförfarandet som nämns i artikel 11 i direktiv 75/319/EEG. Om en sökande väljer att lämna in en helt ny dokumentation utan några korsreferenser till de dokument som stöder befintliga nationella tillstånd, behövs sådana harmoniseringar självfallet inte.

SLUTSATSER

Gemenskapens nya system för godkännande av försäljning inrättades 1993 i avsikt att ge harmonisering och sammanhållning på en mycket specifik marknad som fortfarande var djupt heterogen och plittrad trots nästan trettio års ansträngningar för att få fram gemensamma tekniska standarder och kriterier. Efter 1995 och ännu mer efter den 1 januari 1998, när övergångsbestämmelserna för förfarandet för ömsesidigt godkännande upphör att gälla, finns det en ny europeisk rättslig miljö som måste utnyttjas för att säkerställa gradvis, fortsatt och hållbar harmonisering av alla läkemedel som släpps ut på gemenskapens marknad.

Gemenskapens nya system för godkännande av försäljning medför sådan harmonisering och tjänar därvid tre olika intressen. För Europas medborgare säkerställer systemet att nya läkemedel som saluförs inom gemenskapen har varit föremål för oberoende granskning på hög vetenskaplig nivå avseende kvalitet, säkerhet och effektivitet samtidigt som systemet är avsett att säkerställa att samma läkemedel används under samma betingelser i hela Europeiska unionen. För läkemedelsindustrin

⁽³¹⁾ Kommissionens förordning (EG) nr 541/95 kan inte tillämpas på oberoende nationella försäljningstillstånd som inte har gynnats av ett gemenskapsförfarande.

erbjuder det nya systemet snabbt tillträde till den gemensamma europeiska marknaden, antingen genom ett enskilt gemenskapsgodkännande eller genom förfarandet för ömsesidigt godkännande. Sist men inte minst erbjuder systemet möjligheter till rationellare utnyttjande av de resurser som används för godkännande och övervakning av läkemedel, tack vare att det flerfaldiga bedömningsarbete som karakteriserade det tidigare systemet elimineras.

De offentliga myndigheternas roll på nationell nivå och gemenskapsnivå begränsas till att skapa lämpliga ekonomiska och rättsliga förhållanden, vilket innebär att de ekonomiska aktörerna själva svarar för att göra det mesta av den gemensamma marknaden. Mot denna bakgrund är det av yttersta vikt att läkemedelsindustrin helt och fullt integreras i den nya rättsliga miljön och vederbörligen beaktar de nya "spelreglerna" i sina olika projekt och affärsstrategier.

Medlemsstaterna har omsorgsfullt infört lagstiftningen för den gemensamma marknaden och tillämpat gemen-

skapens riktlinjer om utvecklandet av läkemedel. Avvikande tolkningar inom nationella förvaltningar, en viss ovilja att lita på andra medlemsstaters vetenskapliga bedömningar och utdragna nationella administrativa tilläggsförfarande (utfärdandet av administrativa beslut) har dock stått i vägen för fullt utnyttjande av det nya systemets fördelar. Dessa fördröjningar på nationell nivå fortsätter begränsa den gemensamma marknadens positiva insats när det gäller allmänhetens och patienternas tillgång till läkemedel.

För att avhjälpa denna situation och för att mer allmänt få bättre fungerande förfaranden kan det behövas ändringar av de gällande rättsliga texterna, vilket måste hanteras inom ramen för den allmänna översynen av det nya systemet år 2000. Med tanke på förberedelserna inför denna uppgift önskar kommissionen få in bidrag från de nationella administrationerna, den europeiska läkemedelsmyndigheten och alla andra intresserade parter (t.ex. konsument- och patientorganisationer, läkemedelsföretag och industriförbund).

Beslut om att inte göra invändningar mot en anmäld koncentration
(Ärende nr IV/M.1218 — Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT)
 (98/C 229/04)

(Text av betydelse för EES)

Kommissionen beslutade den 3 juli 1998 att inte göra invändningar mot den anmälda koncentrationen ovan och att förklara den förenlig med den gemensamma marknaden. Detta beslut grundar sig på artikel 6.1 b i rådets förordning (EEG) nr 4064/89. Beslutet i sin helhet finns endast på engelska och kommer att offentliggöras efter det att alla eventuella affärshemligheter har avlägsnats. Det kommer att finnas tillgängligt

- i skriftlig form och kan fås från Byrån för Europeiska gemenskapernas officiella publikationer (se förteckningen på sista sidan),
- i elektronisk form i CEN-versionen i CELEX databas med CELEX-nummer 398M1218. CELEX är den databas som innehåller Europeiska gemenskapens lagstiftning. För ytterligare information rörande abonnemang, kontakta:

EUR-OP
 Information, marknadsföring och PR (OP/4B)
 2 rue Mercier
 L-2985 Luxemburg
 Tfn (352) 29 29-42455, fax (352) 29 29-42763
