

## TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 1999/83/EB

2001/EES/46/43

frá 8. september 1999

**um breytingu á viðaukanum við tilskipun ráðsins 75/318/EBE um samræmingu laga aðildarríkjanna um staðla og aðferðarlýsingar fyrir efnagreiningar, lyfja- og eiturefnafræðileg próf og klínískar prófanir á lyfjum(\*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA  
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun ráðsins 75/318/EBE frá 20. maí 1975 um samræmingu laga aðildarríkjanna um staðla og aðferðarlýsingar fyrir efnagreiningar, lyfja- og eiturefnafræðileg próf og klínískar prófanir á lyfjum <sup>(1)</sup>, eins og henni var síðast breytt með tilskipun 93/39/EBE <sup>(2)</sup>, einkum 1. mgr. 2. gr. a,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í samræmi við a- og b-liði 8. liðar 2. mgr. 4. gr. tilskipunar ráðsins 65/65/EBE frá 26. janúar 1965 um samræmingu ákvæða í lögum eða stjórnsýslufyrirmælum um lyf er mögulegt að setja nákvæmar tilvísanir í útgefin vísindarit í stað niðurstaðna úr lyfjafræðilegum og eiturefnafræðilegum prófunum eða klínískum rannsóknum ef unnt er að sýna fram á að innihaldsefni lyfs hafi almennt viðurkennt notagildi, viðurkennda verkun og öryggi þess eða þeirra sé viðunandi <sup>(3)</sup>.
- 2) Samkvæmt 2. mgr. 1. gr. tilskipunar 75/318/EBE skulu ákvæði þeirrar tilskipunar gilda „á sama hátt“, svo fremi að fyrir liggja tilvísanir í útgefnar heimildir (umsóknir með tilvísun í birtar heimildir) í samræmi við a- og b-liði 8. liðar 2. mgr. 4. gr. tilskipunar 65/65/EBE.
- 3) Vegna þess hve ört nýjungar koma fram og eru birtar svo og vegna þess að í lyfjalöggjöf bandalagsins eru gerðar sífellt strangari kröfur til nýrra lyfja er nauðsynlegt að skilgreina betur þau skilyrði sem gilda um umsóknir með tilvísun í birtar heimildir og að ákvarða nákvæmlegar þá merkingu sem felst í orðalaginu „á sama hátt“ í 2. mgr. 1. gr. tilskipunar 75/318/EBE.
- 4) Tryggja verður að sá kostur að geta lagt fram „umsóknir með tilvísun í birtar heimildir“ letji ekki fyrirtæki, sem vinna að nýjungum, til þess að birta niðurstöður rannsókna sinna svo fljótt sem við verður komið.

(\*) Þessi EB-gerð, sem birtist í Stjtið. EB L 243, 15.9.1999, bls. 9, var nefnd í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 75/2000 frá 2. október 2000 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn. Sjá EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópubandalaganna nr. 59, 14.12.2000, bls. 11.

<sup>(1)</sup> Stjtið. EB L 147, 9.6.1975, bls. 1.

<sup>(2)</sup> Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 22.

<sup>(3)</sup> Stjtið. EB 22 frá 9.2.1965, bls. 369/65.

- 5) Því er nauðsynlegt að mæla nánar fyrir um almennan skilning á þeim skilyrðum sem gilda fyrir „umsóknir með tilvísun í birtar heimildir“ og einkum merkinguna í orðalaginu „almennt viðurkennt notagildi“ í samræmi við a- og b-liði 8. liðar 2. mgr. 4. gr. tilskipunar 65/65/EBE.
- 6) Það er sérstaklega brýnt að skýra að „heimildartilvísanir“ í annars konar gögn (rannsóknir að lokinni markaðssetningu, faraldsfræðirannsóknir, rannsóknir sem fara fram á svipuðum lyfjum o.s.frv.), en ekki aðeins prófanir og rannsóknir, geti talist fullgild sönnun um öryggi og verkun lyfs ef umsækjandi skýrir og rökstyður notkun þessara upplýsinga á fullnægjandi hátt.
- 7) Þær reglur, sem mælt er fyrir um í þessari tilskipun, eru að mestu í samræmi við gildandi stjórnsýsluvenjur í flestum aðildarríkjanna.
- 8) Þessi breyting getur stuðlað að því að leysa þann vanda sem aðildarríkin eiga við að etja og varðar leyfi fyrir gömlum lyfjum.
- 9) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf sem ætluð eru mönnum.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Viðaukanum við tilskipun 75/318/EBE er hér með breytt eins og kemur fram í viðaukanum.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykka nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 1. mars 2000.

2. Þegar aðildarríkin samþykka ákvæði 1. mgr. skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

3. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni ákvæði úr landslögum sem þau samþykka um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 8. september 1999.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

Karel VAN MIERT

*framkvæmdastjóri.*

\_\_\_\_\_

## VIÐAUKI

1. Nýjum I. þætti er bætt við í 3. hluta viðaukans við tilskipun 75/318/EBE.

**„I. Almennt viðurkennt notagildi**

Eftirfarandi sérreglur gilda þegar sýna skal fram á, í samræmi við ii-lið a-liðar 8. liðar 4. gr. tilskipunar 65/65/EBE, að innihaldsefni lyfs hafi almennt viðurkennt notagildi og öryggi þess eða þeirra sé viðunandi:

- a) Þættir sem taka verður tillit til þegar ákvarða skal „almennt viðurkennt notagildi“ innihaldsefna í lyfjum eru sá tími sem efni hefur verið í notkun, upplýsingar um magn í tengslum við notkun efnisins, vísindalegur áhugi á notkun þess (sem endurspeglast í útgefnum fræðiritum) og samfella í vísindalegu mati. Þess vegna getur verið að mislangan tíma þurfi til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ hinna ýmsu efna. Í öllum tilvikum skal sá tími sem þarf til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ innihaldsefnis lyfs ekki vera skemmri en tíu ár frá því að efnið var fyrst notað sem lyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í ESB.
- b) Þær upplýsingar sem umsækjandi leggur fram skulu ná til allra þátta er varða mat á öryggi og skulu taka til eða skírskota til úttektar á heimildum, sem varða málið, og taka ber tillit til rannsókna bæði fyrir og eftir markaðssetningu og til útgefna fræðirita sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði. Leggja skal fram allar upplýsingar, hvort sem þær eru jákvæðar eða neikvæðar.
- c) Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skortir og færa verður rök fyrir því að tekist hafi að sýna fram á viðunandi öryggi þótt niðurstöður sumra rannsókna liggi ekki fyrir.
- d) Í sérfræðingsskýrslunni verður að koma fram skýring á mikilvægi sérhverra gagna sem hafa verið lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlað er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurð um það hvort lyfið, sem er til rannsóknar, geti talist líkt því lyfi sem veitt verður markaðsleyfi þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.
- e) Reynsla eftir markaðssetningu annarra lyfja, sem innihalda sömu innihaldsefni, er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.“

2. Nýjum I. þætti er bætt við í 4. hluta viðaukans við tilskipun 75/318/EBE.

**„I. Almennt viðurkennt notagildi**

Eftirfarandi sérákvæði gilda þegar sýna skal fram á, í samræmi við ii-lið a-liðar 8. liðar 4. gr. tilskipunar 65/65/EBE, að innihaldsefni lyfs hafi almennt viðurkennt notagildi og viðurkennda verkun:

- a) Þættir sem taka verður tillit til þegar ákvarða skal „almennt viðurkennt notagildi“ innihaldsefna í lyfjum eru sá tími sem efni hefur verið í notkun, upplýsingar um magn í tengslum við notkun efnisins, vísindalegur áhugi á notkun þess (sem endurspeglast í útgefnum fræðiritum) og samfella í vísindalegu mati. Þess vegna getur verið að mislangan tíma þurfi til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ hinna ýmsu efna. Í öllum tilvikum skal sá tími sem þarf til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ innihaldsefnis lyfs ekki vera skemmri en tíu ár frá því að efnið var fyrst notað sem lyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í ESB.
- b) Þær upplýsingar sem umsækjandi leggur fram skulu ná til allra þátta er varða mat á verkun og skulu taka til eða skírskota til úttektar á heimildum, sem varða málið, og taka ber tillit til rannsókna bæði fyrir og eftir markaðssetningu og til útgefna fræðirita sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði. Leggja skal fram allar upplýsingar, hvort sem þær eru jákvæðar eða neikvæðar.
- c) Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skortir og færa verður rök fyrir því að tekist hafi að sýna fram á verkunina þótt niðurstöður sumra rannsókna liggi ekki fyrir.
- d) Í sérfræðingsskýrslunni verður að koma fram skýring á mikilvægi sérhverra gagna sem hafa verið lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlað er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurð um það hvort lyfið, sem er til rannsóknar, geti talist líkt því lyfi sem veitt verður markaðsleyfi þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.
- e) Reynsla eftir markaðssetningu annarra lyfja, sem innihalda sömu innihaldsefni, er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.“