

KOMMISJONSDIREKTIV 1999/83/EF

2001/EØS/46/43

av 8. september 1999

om endring av vedlegget til rådsdirektiv 75/318/EØF om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om standarder og protokoller ved analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøkelser av legemidler(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til rådsdirektiv 75/318/EØF av 20. mai 1975 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om standarder og protokoller ved analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøkelser av legemidler⁽¹⁾, sist endret ved direktiv 93/39/EØF⁽²⁾, særlig artikkel 2a første ledd, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Det er mulig å erstatte resultatene av farmakologiske, toksikologiske eller kliniske undersøkelser med detaljerte henvisninger til offentliggjort vitenskapelig litteratur dersom det kan dokumenteres at legemiddelets bestanddeler har en veletablert medisinsk bruk, har anerkjent virkning og et akseptabelt sikkerhetsnivå i henhold til artikkel 4 annet ledd nr. 8 bokstav a) og b) i rådsdirektiv 65/65/EØF av 26. januar 1965 om tilnærming av lover og forskrifter om farmasøytiske spesialpreparater⁽³⁾.
- 2) I henhold til artikkel 1 annet ledd i direktiv 75/318/EØF skal bestemmelsene i nevnte direktiv få tilsvarende anvendelse dersom det i henhold til artikkel 4 annet ledd nr. 8 bokstav a) eller b) i direktiv 65/65/EØF sendes inn bibliografisk materiale (bibliografiske søknader).
- 3) Den stadig raskere nyskaping og offentliggjøring av nyskaping samt de stadig strengere krav fastsatt for nye legemidler i Fellesskapets regelverk for legemidler, gjør det nødvendig å definere mer nøyaktig de vilkår som gjelder for bibliografiske søknader, samt å fastslå nærmere hva som menes med «tilsvarende anvendelse» i artikkel 1 annet ledd i direktiv 75/318/EØF.
- 4) Det må sikres at muligheten for å sende inn bibliografiske søknader ikke hindrer nyskapende foretak i å

offentliggjøre sine forskningsresultater så raskt som mulig.

- 5) Det er derfor nødvendig å fastlegge en mer detaljert, felles forståelse av vilkårene for bibliografiske søknader og særlig hva som menes med «veletablert medisinsk bruk» i henhold til artikkel 4 annet ledd nr. 8 bokstav a) og b) i direktiv 65/65/EØF.
- 6) Det er særlig nødvendig å klargjøre at ikke bare prøver og forsøk, men også bibliografisk henvisning til andre beviskilder (undersøkelser etter markedsføring, epidemiologiske undersøkelser, undersøkelser av lignende produkter osv.) kan tjene som gyldig bevis for legemiddelets sikkerhet og virkning dersom søkeren på en tilfredsstillende måte kan forklare og begrunne hvorfor disse kildene er brukt.
- 7) Reglene fastsatt i dette direktiv er i stor utstrekning i samsvar med den nåværende administrative praksis i de fleste medlemsstater.
- 8) Denne endringen kan bidra til å løse praktiske problemer som medlemsstatene står overfor ved godkjenning av gamle legemidler.
- 9) Tiltakene fastsatt i dette direktiv er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

Artikkel 1

Vedlegget til direktiv 75/318/EØF endres i samsvar med vedlegget til dette direktiv.

Artikkel 2

1. Medlemsstatene skal innen 1. mars 2000 sette i kraft de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv.

2. Bestemmelsene fastsatt i nr. 1 skal, når de vedtas av medlemsstatene, inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 243 av 15.9.1999, s. 9, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 75/2000 av 2. oktober 2000 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til De Europeiske Fellesskaps Tidende nr. 59 av 14.12.2000, s. 11.

⁽¹⁾ EFT L 147 av 9.6.1975, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 214 av 24.8.1993, s. 22.

⁽³⁾ EFT 22 av 9.2.1965, s. 369/65.

3. Medlemsstatene skal oversende Kommissjonen teksten til de viktigste internrettslige bestemmelser som de vedtar på det området dette direktiv omhandler.

Artikkel 3

Dette direktiv trer i kraft den tredje dag etter at det er kunngjort i De Europeiske Fellesskaps Tidende.

Artikkel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 8. september 1999.

For Kommissjonen

Karel VAN MIERT

Medlem av Kommissjonen

VEDLEGG

1. I del 3 i vedlegget til direktiv 75/318/EØF innsettes et nytt avsnitt I.

«I. **Veletablert medisinsk bruk**

For i henhold til artikkel 4 nr. 8 bokstav a) ii) i direktiv 65/65/EØF å påvise at et legemiddels bestanddeler har en veletablert medisinsk bruk, med et akseptabelt sikkerhetsnivå, gjelder følgende særregler:

- a) Faktorer som det skal tas hensyn til for å fastslå at et legemiddels bestanddeler har en «veletablert medisinsk bruk», er tidsrommet et stoff har vært brukt, kvantitative sider ved bruken av stoffet, graden av vitenskapelig interesse for bruken av stoffet (slik den kommer til uttrykk i offentliggjort vitenskapelig litteratur) og samsvar mellom vitenskapelige vurderinger. Det tidsrom som er nødvendig for å fastslå om et stoff har en «veletablert medisinsk bruk», kan derfor være ulikt for ulike stoffer. Under alle omstendigheter må det tidsrommet som er nødvendig for å fastslå om et legemiddels bestanddeler har en «veletablert medisinsk bruk», ikke være kortere enn ti år fra den første systematiske og dokumenterte bruken av stoffet som legemiddel i EU.
- b) Den dokumentasjon som søkeren framlegger skal dekke alle sider ved sikkerhetsvurderingen og må inneholde eller vise til en oversikt over relevant litteratur slik at det tas hensyn til undersøkelser foretatt før og etter markedsføring og offentliggjort vitenskapelig litteratur om erfaringene i form av epidemiologiske undersøkelser, og særlig sammenlignende epidemiologiske undersøkelser. All dokumentasjon, både positiv og negativ, skal sendes inn.
- c) Det skal vises særlig oppmerksomhet dersom opplysninger mangler, og det må begrunnes hvordan det har vært mulig å påvise et akseptabelt sikkerhetsnivå selv om visse undersøkelser mangler.
- d) I ekspertrapporten må det forklares i hvilken grad alle innsendte data om et produkt som er forskjellig fra det produkt som skal markedsføres, er relevante. Det skal vurderes om det undersøkte produktet på tross av eksisterende forskjeller kan anses å ligne produktet som vil bli gitt markedsføringstillatelse.
- e) Erfaringer etter markedsføring av andre produkter som inneholder de samme bestanddelene, er av særlig betydning, og søkere bør legge særlig vekt på dette spørsmålet.»

2. I del 4 i vedlegget til direktiv 75/318/EØF innsettes et nytt avsnitt I.

«I. **Veletablert medisinsk bruk**

For i henhold til artikkel 4 nr. 8 bokstav a) ii) i direktiv 65/65/EØF å påvise at et legemiddels bestanddeler har en veletablert medisinsk bruk, med anerkjent virkning, gjelder følgende særregler:

- a) Faktorer som det skal tas hensyn til for å fastslå at et legemiddels bestanddeler har en «veletablert medisinsk bruk», er tidsrommet et stoff har vært brukt, kvantitative sider ved bruken av stoffet, graden av vitenskapelig interesse for bruken av stoffet (slik den kommer til uttrykk i offentliggjort vitenskapelig litteratur) og samsvar mellom vitenskapelige vurderinger. Det tidsrom som er nødvendig for å fastslå om et stoff har en «veletablert medisinsk bruk», kan derfor være ulikt for ulike stoffer. Under alle omstendigheter må det tidsrommet som er nødvendig for å fastslå om et legemiddels bestanddeler har en «veletablert medisinsk bruk», ikke være kortere enn ti år fra den første systematiske og dokumenterte bruken av stoffet som legemiddel i EU.
- b) Den dokumentasjon som søkeren framlegger skal dekke alle sider ved sikkerhetsvurderingen og må inneholde eller vise til en oversikt over relevant litteratur slik at det tas hensyn til undersøkelser foretatt før og etter markedsføring og offentliggjort vitenskapelig litteratur om erfaringene i form av epidemiologiske undersøkelser, og særlig sammenlignende epidemiologiske undersøkelser. All dokumentasjon, både positiv og negativ, skal sendes inn.
- c) Det skal vises særlig oppmerksomhet dersom opplysninger mangler, og det må begrunnes hvordan det har vært mulig å påvise et akseptabelt sikkerhetsnivå selv om visse undersøkelser mangler.
- d) I ekspertrapporten skal det forklares i hvilken grad alle innsendte data om et produkt som er forskjellig fra det produkt som skal markedsføres, er relevante. Det skal vurderes om det undersøkte produktet på tross av eksisterende forskjeller kan anses å ligne produktet som vil bli gitt markedsføringstillatelse.
- e) Erfaringer etter markedsføring av andre produkter som inneholder de samme bestanddelene, er av særlig betydning, og søkere bør legge særlig vekt på dette spørsmålet.»