

## 465

### Besluit van 22 september 1988, houdende wijziging van het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537)

Wij Beatrix, bij de gratie Gods, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, enz. enz. enz.

Op de voordracht van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 6 juni 1988, DGVGZ/GMI-711160;

Overwegende dat het noodzakelijk is de regelen inzake de registratie van geneesmiddelen aan te passen aan de richtlijnen van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 22 december 1986 (87/19/EEG, 87/21/EEG en 87/22/EEG);

Gelet op de artikelen 3, achtste lid, en 26, onder f, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (Stb. 1958, 408);

Gezien het advies van de Geneesmiddelencommissie;

De Raad van State gehoord (advies van No. W13.88.0299), d.d. 1 augustus 1988;

Gezien het nader rapport van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 2 september 1988, DGVGZ/GMI-711768;

Hebben goedgevonden en verstaan:

#### ARTIKEL I

Het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537)<sup>1</sup> wordt gewijzigd als volgt:

A

In artikel 2 worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Het vierde lid wordt vervangen door:

4. In geval een aanvraag tot inschrijving betrekking heeft op:

1°. een farmaceutisch produkt dat reeds bij de mens wordt toegepast en waarvan de kennis omtrent de werking en de bijwerkingen in voldoende mate is verbreid,

2°. een farmaceutisch produkt waarvan de samenstelling voor wat betreft de werkzame bestanddelen kwalitatief en kwantitatief gelijk is aan die van een farmaceutisch produkt dat reeds bij de mens wordt toegepast en waarvan de kennis omtrent de werking en de bijwerkingen in voldoende mate is verbreid,

3°. een farmaceutisch produkt waarvan de bestanddelen reeds in een vergelijkbare verhouding zijn samengesteld in een farmaceutisch produkt

dat reeds bij de mens wordt toegepast en waarvan de kennis omtrent de werking en de bijwerkingen in voldoende mate is verbreid,

mag in plaats van het doen van een opgave van de resultaten van de proeven, bedoeld in het tweede lid, onder i, 2° en 3°, gedetailleerd en overeenkomstig de bij dit besluit behorende bijlage I worden verwezen naar wetenschappelijke publikaties over die proeven, verricht met betrekking tot de reeds bij de mens toegepaste farmaceutische produkten, waarin de in dit lid bedoelde werking en bijwerkingen zijn vermeld.

2. Het vijfde lid wordt vervangen door:

5. In geval een aanvraag tot inschrijving betrekking heeft op een farmaceutisch produkt, samengesteld uit bekende bestanddelen, dat in die samenstelling niet reeds als farmaceutisch produkt bij de mens wordt toegepast, kan voor wat betreft het overleggen van de resultaten van de proeven, bedoeld in het tweede lid, onder i, 2° en 3°, worden volstaan met die, verricht met betrekking tot het farmaceutische produkt.

3. Het negende lid wordt vervangen door:

9. Het tweede lid, onder i, 2° en 3°, is niet van toepassing in geval een aanvraag tot inschrijving betrekking heeft op een farmaceutisch produkt waarvan de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de bereidingswijze gelijk zijn aan die van, en dat met dezelfde analyse- en andere controlemethodieken wordt onderzocht als

a. een farmaceutisch produkt dat reeds gedurende een termijn van tien jaren volgens de geldende communautaire bepalingen in een lidstaat in de handel is toegelaten en in een register is ingeschreven, of

b. een farmaceutisch produkt dat reeds in een register is ingeschreven, indien met schriftelijke toestemming van de registratiehouder daarvan wordt verwezen naar de desbetreffende gegevens van diens aanvraag,

een en ander uitsluitend in geval eveneens de in het tweede lid, onder h, bedoelde gegevens voor wat betreft de werking, de indicaties, de dosering, de wijze van gebruik en de wijze van toediening van beide produkten gelijk zijn.

## B

In artikel 19 worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Het tweede lid wordt vervangen door:

2. Indien een aanvraag tot inschrijving in het register van farmaceutische specialités onderscheidenlijk een beslissing tot schorsing of doorhaling van een inschrijving een geneesmiddel betreft als bedoeld in de bij dit besluit behorende Bijlage III, handelt het college overeenkomstig de artikelen 1 tot en met 4 van Richtlijn 87/22/EEG.

2. Toegevoegd wordt een nieuw derde lid, luidende:

3. Een aanvraag als bedoeld in het eerste of tweede lid wordt niet in behandeling genomen alvorens het in artikel 2, tweede lid, onderdeel n, bedoelde bewijs van betaling door het college is ontvangen.

## ARTIKEL II

Bijlage I, behorende bij het Besluit registratie geneesmiddelen, wordt gewijzigd als volgt:

## A

Aan voetnoot <sup>1</sup>, geplaatst bij «BIJLAGE», wordt toegevoegd: en bij de EEG-richtlijn nr. 87/19/EEG (PbEG L 15).

## B

In deel I, onder A, wordt een punt 4 toegevoegd, luidende:

4. Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking dient een toelichting te worden verstrekt, die steunt op gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overmaat moet worden vermeld en gerechtvaardigd.

## C

In deel I, onder B, wordt, met wijziging van de punt aan het slot van de tekst in een komma, een vijfde streepje met de volgende tekst toegevoegd:

– experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het produkt, de juistheid van het fabricageproces aantonen.

## D

In deel I, onder C.2. wordt onderdeel b vervangen door:

b. de beschrijving van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren.

## E

In deel II worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Onder «Toxicologische en farmacologische proeven» wordt na de eerste alinea een nieuwe alinea ingevoegd, luidende:

De Lid-Statens zien erop toe dat de proeven inzake veiligheid overeenkomstig de door het Gemeenschapsrecht op het gebied van gevaarlijke substanties erkende of, bij gebreke daarvan, overeenkomstig de door de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling aanbevolen beginselen van goede laboratoriumpraktijken worden uitgevoerd.

2. In Hoofdstuk I, onder B, wordt punt 1 vervangen door:

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onder acute toxiciteitsproef wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van de specialiteit in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in de specialiteit aanwezig zijn.

De acute toxiciteitsproef moet op twee of meer soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, behalve wanneer het gebruik van één enkele soort gerechtvaardigd is. Normaliter dient het produkt langs ten minste twee wegen te worden toegediend: de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl de andere zekerheid moet geven dat het produkt wordt geresorbeerd.

De doseringen in de studie dienen zodanig te zijn dat het spectrum van toxiciteit waarneembaar wordt. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of organen aan het licht komt; doorgaans zal dat een periode van veertien dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig

lijden bloot te stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen. De proeven met betrekking tot de toxiciteit bij eenmalige toediening dienen zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en gegevens betreffende het verband tussen dosis en uitwerking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist. Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van dosistoxiciteitsstudies waarbij herhaalde toediening is vereist bij de betrokken diersoorten.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of er zich nieuwe toxische effecten voordoen.

### **ARTIKEL III**

Aan het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537) wordt een Bijlage III toegevoegd, luidende:

Bijlage III, behorende bij het Besluit registratie geneesmiddelen  
Lijst van met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen

A. Met behulp van de volgende biotechnische procédés verkregen geneesmiddelen

- recombinant-DNA-techniek;
- beheerste expressie van genen die coderen voor biologisch actieve proteïnen in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van omgevormde cellen van zoogdieren;
- methoden op basis van hybridomen en monoklonale antilichamen.

B. Andere met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen

- andere biotechnische procédés die, in de ogen van het college, een belangrijke vernieuwing vormen;
- geneesmiddelen waarvan de wijze van toediening naar de opvatting van het college een significante innovatie is;
- geneesmiddelen die een nieuwe substantie of een geheel nieuwe indicatie bevatten, die volgens het college van significant therapeutisch belang is;
- nieuwe geneesmiddelen op basis van radioactieve isotopen, die volgens het college van significant therapeutisch belang zijn;
- geneesmiddelen waarvan de vervaardiging berust op procédés die volgens het college een significante technische stap voorwaarts betekenen, zoals de tweedimensionele elektroforese, onder invloed van microzwaartekracht.

### **ARTIKEL IV**

Dit besluit treedt in werking met ingang van de tweede dag na de datum van uitgifte van het Staatsblad waarin het wordt geplaatst.

<sup>1</sup> Laatstelijk gewijzigd bij koninklijk besluit van 10 december 1986, Stb. 645.

Het advies van de Raad van State wordt niet openbaar gemaakt op grond van het bepaalde in artikel 25a, derde lid, onder b, van de Wet op de Raad van State.

Lasten en bevelen dat dit besluit met de daarbij behorende nota van toelichting in het Staatsblad zal worden geplaatst en dat daarvan afschrift zal worden gezonden aan de Raad van State.

's-Gravenhage, 22 september 1988

Beatrix

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,  
D. J. D. Dees

Uitgegeven de *achttiende* oktober 1988

De Minister van Justitie,  
F. Korthals Altes

## NOTA VAN TOELICHTING

### Algemeen

Op 22 december 1986 zijn door de Raad van de Europese Gemeenschappen de volgende richtlijnen aangenomen:

a. Richtlijn van de Raad tot wijziging van Richtlijn 75/318/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, verder te noemen richtlijn 87/19/EEG;

b. Richtlijn van de Raad tot wijziging van Richtlijn 65/65/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten, verder te noemen richtlijn 87/21/EEG;

c. Richtlijn van de Raad tot onderlinge aanpassing van de nationale maatregelen inzake het in de handel brengen van met behulp van hoogwaardige technieken, met name biotechnieken, vervaardigde geneesmiddelen, verder te noemen richtlijn 87/22/EEG.

De door de Raad op 22 december 1986 aangenomen richtlijnen zijn gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen van 17 januari 1987 (PbEG L15).

Voorts heeft de Raad van de Europese Gemeenschappen op 9 februari 1987 een Aanbeveling gedaan (PbEG L73) betreffende de proeven met het oog op het in de handel brengen van farmaceutische specialiteiten, verder te noemen aanbeveling 87/176/EEG. De Aanbeveling van de Raad is op 16 maart 1987 gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen.

De belangrijkste wijzigingen van richtlijn 75/318/EEG betreffen de procedure voor het aanpassen van de technische bijlagen van de richtlijn, de acute toxiciteitsproef en het invoeren van het begrip «goede laboratoriumpraktijken». Voor het aanpassen van de bijlagen van de richtlijn aan de technische vooruitgang is een Comité ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van de Lid-Staten en voorgezeten door een vertegenwoordiger van de Commissie. Het Comité spreekt zich over een voorstel ter aanpassing met gekwalificeerde meerderheid van stemmen uit. De Commissie kan vervolgens de beoogde maatregelen vaststellen indien deze in overeenstemming zijn met het advies van het Comité. Voorheen geschieden de technische aanpassingen door middel van door de Raad met eenstemmigheid aanvaarde richtlijnen, een minder gewenste en tijdrovende aangelegenheid die soms tot gevolg had dat de aanpassingen reeds verouderd waren op het moment dat uiteindelijk besluiten werden genomen.

Voor wat betreft de beschrijving van de acute toxiciteitsproef is het begrip «LD50» (letale dosis 50%) vervangen door het begrip «approximatieve letale dosis».

Dank zij de biotechnologie zal het farmacologisch en toxicologisch onderzoek steeds meer worden verricht aan de hand van proeven «in vitro», waardoor het gebruik van laboratoriumdieren geleidelijk zal afnemen.

Het invoeren van het begrip «goede laboratoriumpraktijken» is gebaseerd op het uitgangspunt dat bepaalde algemene principes in acht moeten worden genomen om de betrouwbaarheid en de reproduceerbaarheid van de overgelegde resultaten te kunnen nagaan. Die principes zijn in detail uitgewerkt door de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling en gelden thans als referentie bij het internationale handelsverkeer in chemische stoffen.

De wijziging van richtlijn 65/65/EEG geeft een oplossing voor de reeds enige jaren binnen de EG in het kader van de registratieprocedure in discussie zijnde problematiek van het «open» en «gesloten» dossier. Het probleem doet zich uitsluitend voor indien er sprake is van identieke produkten die van verschillende fabrikanten afkomstig zijn. Betreft het van dezelfde fabrikant afkomstige identieke produkten, die worden ingevoerd door een andere importeur dan degene op wiens naam de oorspronkelijke registratie is gesteld, dan is er sprake van parallelimport.

Er is sprake van een «open» dossier indien een registratieaanvrager voor qua samenstelling identieke farmaceutische produkten mag verwijzen naar eerder door de oorspronkelijke registratiehouder verstrekte gegevens. Er wordt dan niet verlangd dat iedere registratieaanvrager alle resultaten van de vereiste proeven overlegt.

Van een «gesloten» dossier is sprake indien wordt geëist dat elke registratieaanvrager de resultaten van de vereiste proeven overlegt. Ingevolge de wijzigingsrichtlijn 87/21/EEG is de registratieaanvrager verplicht de resultaten van de vereiste proeven over te leggen (gesloten dossier). De aanvrager is echter niet gehouden de resultaten van farmacologische en toxicologische dan wel klinische proeven over te leggen (open dossier) in de, kort samengevat, volgende gevallen:

- indien hij kan aantonen dat zijn produkt in wezen gelijkwaardig is aan een ander in Nederland geregistreerd produkt en de registratiehouder van dat produkt erin heeft toegestemd dat van de gegevens in zijn dossier gebruik mag worden gemaakt;
- indien hij door gedetailleerde verwijzing naar de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur kan aantonen dat de bestanddelen van zijn te registreren produkt reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt, werkzaam zijn en niet schadelijk;
- indien hij kan aantonen dat het produkt dat hij in Nederland in de handel wenst te brengen, in wezen gelijkwaardig is aan een produkt dat al minstens zes jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap is toegelaten en in een register is ingeschreven.

De genoemde periode van zes jaar wordt op tien jaar gebracht indien het betreft met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen in de zin van deel A van de bijlage van richtlijn 87/22/EEG dan wel geneesmiddelen in de zin van deel B van bedoelde bijlage ten aanzien waarvan de procedure van artikel 2 van die richtlijn is gevolgd. Bovendien biedt de wijzigingsrichtlijn 87/21/EEG een lid-staat de mogelijkheid om, indien deze zulks om redenen van volksgezondheid noodzakelijk acht, de termijn waarbinnen het dossier gesloten blijft, ook voor andere farmaceutische produkten op tien jaar te stellen en wel bij één enkel besluit dat betrekking heeft op alle op zijn grondgebied in de handel gebrachte produkten. Anderzijds geeft de richtlijn ook nog de mogelijkheid om de genoemde periode van zes jaar niet toe te passen na de vervaldatum van een octrooi dat het oorspronkelijke produkt beschermt.

In richtlijn 87/22/EEG wordt een speciale registratieprocedure voorgeschreven voor geneesmiddelen die gerekend worden te behoren tot de zogenaamde high-tech produkten; het gaat daarbij in het bijzonder om geneesmiddelen die langs biotechnologische weg worden bereid. De voorgeschreven procedure houdt in dat de nationale registratie-autoriteiten het advies inwinnen van het Comité voor farmaceutische specialiteiten alvorens zij op nationaal niveau een beslissing nemen terzake van een aanvraag tot inschrijving van een high-tech produkt in het register dan wel terzake van een schorsing of doorhaling van een inschrijving. Achterliggende gedachten zijn dat enerzijds de bestaande procedures niet toereikend zijn om de met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen een grote markt in de Gemeenschap te verschaffen en anderzijds de wetenschappelijke expertise waarover de onderscheidene nationale overheidsinstanties beschikken niet altijd

toereikend is om de problemen op te lossen waarmee men op het terrein van de high-tech produkten wordt geconfronteerd. De procedure is voor geneesmiddelen in de zin van deel A van de bijlage van de richtlijn verplicht, tenzij de registratieaanvrager kan verzekeren dat het desbetreffende produkt niet in andere lid-staten in de handel wordt gebracht. De procedure vindt voor geneesmiddelen in de zin van deel B van de bijlage van de richtlijn plaats indien de registratie-aanvrager daartoe verzoekt en de bevoegde nationale autoriteit van mening is dat er sprake is van een belangrijke vernieuwing. Ingeval van twijfel kan het advies van het Comité voor farmaceutische specialiteiten worden ingewonnen.

De bij de aanbeveling van de Raad 87/176/EEG gegeven toelichtingen zijn een vervolg op de toelichtingen die bij de aanbeveling 83/571/EEG van 26 oktober 1983 zijn gedaan. Aan de farmaceutische bedrijven wordt met de toelichtingen een praktische, zij het niet bindende, handleiding gegeven bij de interpretatie van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG. Tegelijkertijd kan daarmee worden bereikt dat de nationale autoriteiten bij de aanvraag tot inschrijving van een produkt rekening houden met inschrijvingen die reeds in andere lid-staten hebben plaats gevonden.

De op 22 december 1986 aangenomen richtlijnen hebben zowel betrekking op geneesmiddelen die vallen onder het regime van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (Stb. 1958, 408) als op geneesmiddelen die vallen onder het regime van de Wet op sera en vaccins (Stb. 1927, 91). Over de hiermee samenhangende problematiek heeft de Gezondheidsraad reeds geadviseerd in 1984 (Advies inzake het toelatingsbeleid voor intercellulaire immuunmodulatoren, monoclonale antistoffen en synthetische vaccins). Voor wat betreft geneesmiddelen die vallen onder het regime van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening wordt aan de richtlijnen uitvoering gegeven door wijziging van het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537); het onderhavige besluit strekt daartoe. Voor wat betreft sera en vaccins zal ter aanpassing aan de richtlijnen het op de Wet op sera en vaccins gebaseerde Sera- en Vaccinsbesluit (Stb. 1934, 104) worden gewijzigd.

Aan de aanbeveling van de Raad 87/176/EEG is reeds uitvoering gegeven door de bekendmaking in de Nederlandse Staatscourant van 20 juli 1987, nr. 136.

In het onderhavige besluit tot wijziging van het Besluit registratie geneesmiddelen is geen gebruik gemaakt van de in richtlijn 87/21/EEG geboden mogelijkheid om de dossierbeschermingsperiode van zes jaar niet toe te passen na de vervaldatum van een octrooi dat het oorspronkelijke produkt beschermde. Een koppeling van de dossierbeschermingstermijn aan de vervaldatum van het octrooi zou een niet gewenste relatie met de industriële eigendom aanbrengen. Wel is gebruik gemaakt van de mogelijkheid om de beschermingsperiode van dossiers te verlengen tot tien jaar. Het beginsel van het «gesloten dossier», waarvoor is gekozen, geeft aan degenen die de benodigde bewijsvoering levert ten overstaan van de registratie-autoriteiten, de garantie dat ieder ander zich dezelfde onderzoeksinspanningen en financiële offers zal moeten getroosten wanneer hij een identiek produkt in de handel wil brengen. Het niet eenvoudigweg kunnen verwijzen naar eerder ingediende gegevens, afkomstig van de eerste registratiehouder, geeft een prikkel tot vernieuwing en verbetering van het farmacotherapeutisch arsenaal, hetgeen in het belang van de volksgezondheid gewenst is. Hierbij dient nog te worden opgemerkt, dat bescherming van het innoverende geneesmiddel door middel van een octrooi niet altijd mogelijk is of doeltreffend, bijvoorbeeld wanneer het gaat om een natuurlijke substantie of om een substantie die reeds bekend is maar ten aanzien waarvan met het oog op een nieuw therapeutisch gebruik onderzoek is verricht.



Voorts bestaat er een bestuurlijk motief om slechts één periode van tien jaar toe te passen, niet zozeer vanwege de hanteerbaarheid van de regeling maar vooral vanwege het gegeven dat reeds voor deze benadering is gekozen in het kader van verwante wetgeving, zoals de Diergeneesmiddelenwet (Stb. 1985, 410) en de Wet milieugevaarlijke stoffen (Stb. 1985, 639).

Ook zal naar verwachting het hanteren van een kortere periode dan tien jaar een extra druk op de registratie-autoriteit leggen om het produkt waarvoor een registratie-aanvraag is ingediend te kwalificeren als een geneesmiddel ten aanzien waarvan de procedure van artikel 2 van richtlijn 87/22/EEG dient te worden gevolgd, in welk geval de periode immers wel tien jaar bedraagt.

## **Artikelen**

### *Artikel 1, onder A*

Het invoegen in artikel 2, vierde lid, van het Besluit registratie geneesmiddelen van de verplichting dat de wetenschappelijke publikaties verstrekt dienen te worden overeenkomstig artikel 1, tweede alinea, van Richtlijn 75/318/EEG, beoogt te waarborgen dat de bewijsvoering door verwijzing naar gepubliceerde wetenschappelijke literatuur in alle lidstaten op dezelfde wijze geschiedt.

De wijziging van het vijfde lid van artikel 2 is een uitwerking van artikel 1, eerste lid, onder b, van Richtlijn 87/21/EEG.

Het vierde en vijfde lid van genoemd artikel 2 vormen in de aldaar beschreven situaties een uitzondering op het in het algemene deel vermelde principe van een gesloten dossier terzake van de bij een aanvraag tot inschrijving verstrekte gegevens, waardoor uitsluitend ten aanzien van de resultaten van farmacologische, toxicologische en klinische proeven het dossier open is. Ingeval een aanvraag tot inschrijving een farmaceutisch produkt betreft, dat op de wijze van het gestelde in de aanvang en het slot van het negende lid in wezen gelijkwaardig is aan een reeds ingeschreven produkt, wordt voornoemd principe verlaten indien wordt voldaan aan de onder a of b van dat lid gestelde voorwaarden. In genoemd negende lid wordt derhalve bepaald dat bij een verzoek tot inschrijving van een farmaceutisch produkt dat in wezen gelijkwaardig is aan een reeds tien jaar in één der lidstaten toegelaten farmaceutisch produkt en dat in een register is ingeschreven, noch de resultaten van farmacologische, toxicologische en klinische proeven behoeven te worden overgelegd noch een verwijzing behoeft plaats te vinden naar terzake relevante wetenschappelijke publikaties, maar dat, mits met toestemming van de eerste registratiehouder, volstaan kan worden met een verwijzing naar de gegevens van zijn dossier.

### *Artikel 1, onder B*

Het nieuwe tweede lid van artikel 19 geeft uitvoering aan Richtlijn 87/22/EEG. Ingevolge deze richtlijn is de nationale autoriteit van een lidstaat bij een verzoek tot inschrijving van een met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigd geneesmiddel dat is genoemd op lijst A van de bij de richtlijn behorende bijlage – welke is overgenomen op de bij het besluit behorende bijlage III – verplicht het advies in te winnen van het Comité van farmaceutische specialiteiten. Bij een verzoek tot inschrijving van een geneesmiddel als bedoeld op lijst B van eerstbedoelde bijlage kan eveneens op een daartoe strekkend verzoek van de registratie-aanvrager het advies van genoemd Comité worden ingewonnen indien de desbetreffende nationale autoriteit het innoverende karakter van het geneesmiddel onderschrijft. In het algemene deel is het motief voor bovenomschreven procedure reeds uiteengezet.

## *Artikel II*

De leden 2 tot en met 5 van artikel 2 van het Besluit registratie geneesmiddelen bepalen welke gegevens de aanvraag tot inschrijving van een farmaceutisch produkt in het desbetreffende register moet bevatten. De gegevens moeten krachtens het zevende lid van genoemd artikel voldoen aan de eisen welke terzake zijn gesteld in Bijlage I, behorende bij het besluit. Ingevolge Richtlijn 87/19/EEG wordt deze bijlage op onderscheidene punten aangepast aan de vooruitgang van wetenschap en techniek. In het algemene deel is reeds aandacht geschonken aan de belangrijkste wijzigingen.

Opgemerkt dient te worden dat het gestelde in de eerste zin van de derde alinea van artikel 1, derde lid, onder b, van Richtlijn 87/19/EEG de vraag doet rijzen wat onder «lokale verschijnselen» moet worden verstaan: algehele toxiciteitsverschijnselen in bepaalde organen of verschijnselen ter plaatse van de toediening van het geneesmiddel? In verband met deze onduidelijkheid is na overleg met deskundigen besloten de desbetreffende zin gewijzigd in het besluit over te nemen. Hiermede wordt aan de nakoming van de richtlijn geen afbreuk gedaan. Overigens kan terzake nog worden opgemerkt dat in de Engelse tekst van de richtlijn de woorden «met name de lokale verschijnselen» niet voorkomen.

## *Artikel III*

In dit artikel wordt aan het Besluit registratie geneesmiddelen een derde bijlage toegevoegd, overeenkomend met de bijlage behorende bij Richtlijn 87/22/EEG, houdende de lijst van geneesmiddelen ten aanzien waarvan de procedure als bedoeld in artikel 19, tweede lid, van het besluit gevolgd dient te worden.

## *Artikel IV*

Voor wat betreft de inwerkingtreding van het besluit zij het volgende opgemerkt. De richtlijnen bepalen dat vóór 1 juli 1987 daaraan moet zijn voldaan. Hoewel tegen die krappe uitvoeringstermijn door verscheidene delegaties, waaronder de Nederlandse, bezwaar is gemaakt, is toch genoemde datum vastgesteld. Met inachtneming van de procedures die bij het tot stand komen van besluiten als de onderhavige dienen te worden gevolgd, is getracht zo spoedig mogelijk aan de richtlijnen uitvoering te geven. Na overleg met betrokkenen is aan de desbetreffende instanties in augustus 1987 verzocht om, vooruitlopende op de totstandkoming van de wettelijke uitvoeringsmaatregelen, de vanaf 1 juli 1987 ingediende dossiers te behandelen overeenkomstig de in de richtlijnen gestelde eisen en ten aanzien van de dossierbeschermingsperiode te handelen als door de Geneesmiddelencommissie in een daartoe op 9 juli 1987 afzonderlijk uitgebracht advies is voorgesteld.

## **Dereguleringsstoets**

Aangezien het onderhavige besluit ertoe strekt de bestaande regeling aan te passen aan de richtlijnen 87/19/EEG, 87/21/EEG en 87/22/EEG is het besluit getoetst aan de hand van de beknopte vragenlijst, opgenomen in de Aanwijzingen inzake de toetsing van ontwerpen van wet en van algemene maatregel van bestuur, vastgesteld bij besluit van de Minister-President van 16 januari 1985, Stcrt. 18. Bij deze toetsing zijn geen bezwaren gebleken. Overigens is bij het overleg in EEG-verband door de Nederlandse delegatie bij het bepalen van een standpunt aangaande de voorstellen van de Europese Commissie een rechtstreekse

vorm van dereguleringsstoetsing toegepast. Voor wat betreft de aanpassing aan richtlijn 87/21/EEG zij nog opgemerkt dat in het algemene deel gemotiveerd is aangegeven voor welke van de in die richtlijn gegeven varianten in het onderhavige besluit is gekozen.

Voor wat betreft de uit de nieuwe regeling voortvloeiende lasten kan het volgende worden opgemerkt.

De Geneesmiddelencommissie, waarin de fabrikanten, groothandelaren en importeurs in geneesmiddelen zijn vertegenwoordigd, heeft zich met het ontwerp-besluit kunnen verenigen. Aan de wens van het farmaceutische bedrijfsleven om de beschermingsperiode van dossiers die in het kader van een registratieprocedure zijn ingediend, voor alle farmaceutische produkten op tien jaar te stellen is gehoor gegeven evenals aan de wens om geen koppeling van de dossierbeschermingstermijn aan de vervaldatum van het octrooi aan te brengen.

De invoering van een speciale registratieprocedure voor geneesmiddelen die gerekend worden te behoren tot de zogenaamde high-tech produkten, zal voor het bedrijfsleven geen belasting vormen.

Integendeel zelfs, de ingevoerde procedure kan de met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen een grote markt in de Gemeenschap verschaffen. Tijdens de beraadslagingen in de Geneesmiddelencommissie is ook voor het overige van lastenverzwaring voor het bedrijfsleven geenszins gebleken.

De administratieve belasting van het College ter beoordeling van geneesmiddelen zal voor wat betreft de registratieprocedure van high-tech produkten enigszins toenemen.

Daartegenover staat dat door de verplichte adviesaanvraag de wetenschappelijke expertise voor de inhoudelijke beoordeling van high-tech produkten zal worden verruimd. Overigens moet worden afgewacht in welke mate in de praktijk van de nieuwe speciale registratieprocedure gebruik zal worden gemaakt.

Het besluit heeft geen personele gevolgen en geen gevolgen voor het justitieel apparaat.

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,  
D. J. D. Dees