

RAAD VAN STATE, AFDELING ADMINISTRATIE.

A R R E S T

**nr. 107.178 van 30 mei 2002
in de zaak A. 97.429/VII-23.097.**

In zake : de n.v. DOCPHARMA,
die woonplaats kiest bij
advocaten J. BOUCKAERT en G. JANSSENS,
kantoor houdende te BRUSSEL,
H. Wafelaertsstraat 47-51, bus 1

tegen :

de Belgische Staat, vertegenwoordigd door de Minister van
Volksgezondheid,
die woonplaats kiest bij
advocaten P. BOGAERT en G. MICHAUX,
kantoor houdende te BRUSSEL,
Kunstlaan 44/8.

D E R A A D V A N S T A T E, VIIe K A M E R,

Gezien het verzoekschrift dat de n.v. DOCPHARMA op
13 november 2000 heeft ingediend om de vernietiging te vorderen van "de beslissing
van de Federale minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu
houdende afwijzing van de aanvraag van de n.v. P.S.I. namens verzoekende partij
tot registratie van het geneesmiddel MOLSIDOMINE, zoals vervat in de
aangetekende brief van 12 september 2000 gericht aan de n.v. P.S.I.";

Gelet op het arrest nr. 94.065 van 15 maart 2001 waarbij de
schorsing van de tenuitvoerlegging van het bestreden besluit wordt bevolen;

Gezien het verzoekschrift tot voortzetting, ingediend door de
verwerende partij;

Gezien de regelmatig gewisselde memories van antwoord en van
wederantwoord;

Gezien het verslag opgemaakt door Eerste Auditeur
E. HAESBROUCK;

Gelet op de beschikking van 9 oktober 2001 die de neerlegging ter griffie van het verslag en van het dossier gelast;

Gelet op de kennisgeving van het verslag aan partijen en gezien de regelmatig gewisselde laatste memories;

Gelet op de beschikking van 12 februari 2002 waarbij de terechtzitting bepaald wordt op 7 maart 2002;

Gehoord het verslag van Staatsraad R. STEVENS;

Gehoord de opmerkingen van advocaat J. BOUCKAERT, die verschijnt voor de verzoekende partij, en van advocaat P. BOGAERT, die verschijnt voor de verwerende partij;

Gehoord het eensluidend advies van Eerste Auditeur E. HAESBROUCK;

Gelet op titel VI, hoofdstuk II, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

1. Feiten

Overwegende dat de feitelijke gegevens van de zaak zich als volgt aandienen :

1.1. Op 8 februari 1999 dient de n.v. P.S.I. twee registratieaanvragen in bij het ministerie van sociale zaken, volksgezondheid en leefmilieu : een dossier voor MOLSIDOMINE P.S.I. 2 mg en een ander voor MOLSIDOMINE P.S.I. 4 mg.

De registratieaanvraag verklaart dat :

- de dossiers ontwikkeld zijn door s.a. IPSOR maar P.S.I. toelating heeft gekregen om de dossiers in eigen naam te registreren;
- geen enkel dossier in een ander land van de Europese Gemeenschap geregistreerd werd;
- het chemisch-farmaceutisch dossier ontwikkeld werd in samenwerking met de fabrikant Laboratoires BBT (in werkelijkheid Laboratoires BTT);

- de bio-equivalentie met CORVASAL (het referentieproduct in Frankrijk), en daarna onrechtstreeks met CORVATON (het referentieproduct in België) was vastgesteld.

De aanvragen bevatten niet de farmaco-toxicologische en klinische gegevens die normaal voor elk geneesmiddel vereist zijn.

Zij zijn “verkorte aanvragen” (“abridged applications”) voor een generisch geneesmiddel (Generica zijn geneesmiddelen die in wezen gelijkwaardig zijn aan bestaande geneesmiddelen waarvan de octrooirechten vervallen zijn) van CORVATON, en zijn gestoeld op artikel 2, 8°, a), derde streepje, van het Registratiebesluit van 3 juli 1969.

Bij dergelijke aanvragen wordt verwezen naar de vroeger ingediende gegevens van het referentieproduct (in casu CORVATON), maar zij moeten wel een volledig fysisch-chemisch (“chemisch-farmaceutisch”) dossier bevatten om de kwaliteit van het product te bewijzen.

1.2. Op 20 september 1999 formuleert de geneesmiddelencommissie bedenkingen aangaande het dossier ingediend door P.S.I.

De bedenkingen betreffen enerzijds de bio-equivalentie, en anderzijds de chemisch-farmaceutische analyse :

‘Bio-equivalentie : de ingediende bio-equivalentiestudie is aanvaardbaar op voorwaarde dat kan aangetoond worden dat Molsidomine Ipsor identiek is aan Molsidomine PSI en dat Corvasal identiek is aan Corvaton.

Analyse :

1. In het expertiserapport van Prof. XICLUNA wordt zelfs het probleem van de synthese en nog minder dit van degradatie van Molsidomine tot potentieel zeer toxische degradatieproducten niet aangekaart. Het CV van expert zou moeten aanwezig zijn.
2. Er dient aangetoond te worden dat de dissolutietesten discriminerend zijn, vooraleer de dissolutieprofielen van Corvaton en Corvasal als gelijk kunnen beschouwd worden.
3. De bevindingen op pagina 10 betreffende de oplosbaarheden van Molsidomine enerzijds en de lichtgevoeligheid < 320 nm anderzijds moeten duidelijk en sterk geargumenteed worden.
4. De keuze van de methode van granulatie en drogen die door de concurrentie reeds lang achterwege werd gelaten omwille van de optredende stabiliteitsproblemen dient op grondige wijze worden verantwoord. Ten dien einde had de prestabieleit zich moeten toespitsen op het opsporen van potentieel toxische degradatieproducten.
5. De gevoeligheid voor licht van Molsidomine wordt niet in overweging genomen tijdens de fabricage.
6. Is een DMF Irotec beschikbaar in België ? Zo ja, dan moet er een toelating tot toegang aan het dossier toegevoegd worden. In ieder geval moet in de synthesesmethode de bereiding van morpholinisydnonimine beschreven worden. Een goed uitgevoerde studie betreffende de degradatieproducten van Molsidomine, de methode van opsporen en doseren van deze producten alsook

het adequaat (of inadequaat) zijn van de voorgestelde methoden (HPLC met een detectie van 296 nm, DLC in NH_4OH midden) moeten deel uitmaken van het dossier.

7. De onmogelijkheid om de pK_a van Molsidomine te bepalen omwille van zijn oplosbaarheid is onvoorstelbaar.

8. Er is geen informatie over de aard van de groene kleurstof van de blisters. Gelieve te bevestigen dat de analyse-certificaten afkomstig zijn van de fabrikant van het afgewerkt product.

8. IIE : één enkele identificatie van het actief bestanddeel is onvoldoende. De waarden van 0,5 % voor sin 1 en 2 % voor het totaal liggen veel hoger dan bij de concurrentie, te meer dat, rekening houdend met de gekozen golflengte waarbij de detectie werd uitgevoerd, het overgrote deel van de degradatie-producten niet worden gedetecteerd. Waarom kiest men 296 nm bij UV dosering wanneer het maximum ligt rond de 315 nm.

10. Op basis van de gegeven stabiliteitsresultaten en rekening houdend met het inadequaat zijn van de gebruikte methodes voor het detecteren van de onzuiverheden van de degradatie, kan geen houdbaarheidsduur voorgesteld worden. De belangrijke verschillen in de residentie bij het breken van de tabletten, de verhoging van de residuele vochtigheid, het niet overeenstemmen van de vermindering van het actief bestanddeel (met vb 5%) en de verhoging van de onzuiverheden (met vb 5%) laten veronderstellen dat noch de farmaceutische vorm noch de analysemethoden werkelijk op punt staan”.

1.3. Op 20 maart 2000 stuurt de n.v. P.S.I. een aanvullend dossier naar de commissie.

1.4. Het onderzoek van het aanvullend dossier wordt toevertrouwd aan een expert aangeduid door de geneesmiddelencommissie. Na onderzoek van het aanvullend dossier heeft deze expert in het algemeen geconcludeerd dat :

“A notre avis, les compléments fournis sont pires que le dossier de base qui pouvait profiter du bénéfice du doute.

Nous ne voyons pas d'autres solutions (sauf à faire le dossier à leur place) que le refus définitif sur base d'une méconnaissance totale des propriétés physicochimiques, de la chimie de la synthèse et de dégradation et même de la pharmacologie et de la métabolisation de la Molsodomine (réponses non satisfaisantes aux questions 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, réponses aux questions 2 et 8 discutables et/ou incomplètes).

De manière plus ponctuelle, on épinglera la manière ahurissante de doser 'l'impureté II', l'absence de recherche de produits de dégradation non nitrosés et les limites nettement plus larges que pour les produits princeps malgré des méthodes inadéquates (0,5 % individuelles contre 0,2 %, 2 % totales contre 0,5 % y compris en shelf life)”.

1.5. Tijdens de zitting van 5 juni 2000 onderzoekt de geneesmiddelencommissie het rapport van de expert en neemt ze de conclusies ervan aan.

1.6. Per aangetekend schrijven van 12 september 2000 brengt de minister van volksgezondheid de n.v. P.S.I. op de hoogte van de weigering van de registratie voor het geneesmiddel MOLSIDOMINE :

“De Geneesmiddelencommissie had inzake die rand vermelde aanvraag een voorlopig ongunstig advies uitgebracht.

Het door de firma verstrekte antwoord t.a.v. de door de Geneesmiddelencommissie geformuleerde bedenkingen, vervat in het hogergeciteerd voorlopig ongunstig advies, wordt als onbevredigend beschouwd.

De Geneesmiddelencommissie handhaaft haar ongunstig advies omwille van de hierondervermelde redenen :

Een totale miskennis van fysicochemische eigenschappen, scheikunde van de synthese en van de degradatie, zelfs van de farmacologie en van de metabolisatie van molsidomine (ontoreikende antwoorden op vragen 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10).

Op een meer preciese manier stelt men op een verwonderlijke wijze de afwezigheid vast van onderzoek van niet-genitroseerde degradatieproducten en van de limieten duidelijk breder dan voor de oorspronkelijke producten ondanks onjuiste methodes (0,5 % individueel tegen 0,2 %, 2 % totaal tegen 0,5 % erin begrepen in shell life).

Derhalve wordt deze aanvraag geweigerd”;

2. Ontvankelijkheid

2.1.1.1. Overwegende dat de verwerende partij in haar memorie van antwoord een exceptie van “afwezigheid van hoedanigheid en belang” opwerpt ; dat zij in die memorie en in haar laatste memorie aanvoert dat de aanvraag tot registratie en het aanvullend dossier werden neergelegd door de n.v. P.S.I. ; dat zij wijst op het belang van de identiteit van de aanvrager en stelt dat de registratie “persoonsgebonden” is en een eventuele overdracht expliciet door “het Ministerie” moet erkend worden; dat zij doet gelden dat geen enkel document in het registratiedossier erop wijst dat de n.v. P.S.I. in naam en voor rekening van de verzoekende partij zou gehandeld hebben; dat zij voorts stelt dat het bij het verzoekschrift gevoegde protocolakkoord tussen de verzoekende partij en de n.v. P.S.I. dat zou moeten bewijzen dat die vennootschap de rechten betreffende de registratieaanvraag aan de verzoekende partij heeft overgedragen haar niet tegenstelbaar is, en bovendien niet eens werd medegedeeld : dat zij vervolgens argumenteert dat dit protocol niet met de feitelijke werkelijkheid overeenkomt;

2.1.1.2 Overwegende dat de verzoekende partij in haar memorie van wederantwoord doet gelden dat zij de opdrachtgeefster is van de aanvraag die tot het bestreden besluit heeft geleid; dat zij zich beroept op een overeenkomst tussen

haarzelf en de n.v. P.S.I. ; dat zij erop wijst dat “P.S.I.” staat voor “Pharmaceutical Services Incorporated”, dat de bedoelde vennootschap zelf geen geneesmiddelen produceert of commercialiseert, doch enkel diensten levert aan farmaceutische bedrijven, “zoals het voorbereiden en indienen van registratiedossiers”, en dat niet kan worden betwist dat achter elke registratieaanvraag door de n.v. P.S.I. een belanghebbende opdrachtgever staat die het te registreren geneesmiddel op de markt wenst te brengen;

2.1.2. Overwegende dat uit de stukken van het dossier, o.m. stuk 13 van het administratief dossier, blijkt dat de n.v. P.S.I. niet zelf geneesmiddelen commercialiseert doch enkel diensten verleent aan farmaceutische bedrijven, zoals het benaarstigen van Europese registratiedossiers; dat de verzoekende partij een “protocol van akkoord - Molsidomine” dd. 21 september 1999, gesloten tussen haarzelf en de n.v. P.S.I., overlegt, waarin in artikel 3 wordt gestipuleerd dat de n.v. P.S.I. de rechten betreffende de registratie van de desbetreffende geneesmiddelen afstaat aan de verzoekende partij; dat daaruit voldoende blijkt dat de verzoekende partij over de vereiste hoedanigheid en het vereiste belang beschikt om de voorliggende vordering te benaarstigen; dat het, uit het oogpunt van de ontvankelijkheid van het beroep, niet ter zake doet of die overeenkomst aan de verwerende partij werd medegedeeld ; dat de verwerende partij niet aanvoert dat uit het feit dat die mededeling niet werd gedaan voortvloeit dat die overeenkomst tussen de partijen niet rechtsgeldig is, of dat de toepasselijke regelgeving dergelijke overdracht verbiedt; dat de exceptie derhalve moet worden verworpen;

2.2.1.1 Overwegende dat de verwerende partij in een tweede exceptie aanvoert dat zij, in strijd met artikel 2, 9°, van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen (hierna : het Registratiebesluit) niet op de hoogte was gebracht van aanvragen tot registratie van identieke producten die de aanvrager ook in Frankrijk had gedaan; dat zij hieruit afleidt dat zij de aanvraag alleen al op die grond had moeten afwijzen, zodat de verzoekende partij geen belang heeft bij het inroepen van de onwettigheid van de bestreden beslissing die de aanvraag afwijst op andere gronden;

Overwegende dat dezelfde partij in haar laatste memorie dienaangaande bovendien doet gelden :

“Op haar eigen website vermeldt PSI trouwens nu ook uitdrukkelijk dat voor molsidomine registratiedossiers de wederzijdse erkenningsprocedure gevolgd

wordt, met Frankrijk als referentieland (...). Onder de wederzijdse erkenningsprocedure erkennen nationale geneesmiddelenautoriteiten registraties verleend in andere EG landen tenzij er bezwaren zijn m.b.t. de kwaliteit, werkzaamheid of veiligheid. In haar brief van 24 juli 2001 stelt PSI dat de wederzijdse erkenningsprocedure niet van toepassing kan zijn omdat zij geen enkele binding zouden hebben met Ipsor (...). Dit is niet geloofwaardig gezien de uitdrukkelijke verwijzing naar de wederzijdse erkenningsprocedure op de website van PSI en aangezien PSI een contract heeft voorgelegd dat die binding vastlegt (...);

Overwegende dat de verzoekende partij deze opmerkingen blijkbaar niet als een exceptie van onontvankelijkheid van het beroep heeft beschouwd, en er geen antwoord op geeft; dat zij ter terechtzitting wel volhoudt over het vereiste belang en de vereiste hoedanigheid te beschikken;

2.2.1.2. Overwegende dat artikel 2, 9°, 1, van het Registratiebesluit voorschrijft dat de registratieaanvraag o.m. bevat :

“een afschrift van elke in een andere Lid-Staat of in een derde land verkregen vergunning om het geneesmiddel in de handel te brengen, alsmede een lijst van de Lid-Staten waar een ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling is”;

dat artikel 6quater, § 1, vierde streepje, van hetzelfde besluit bepaalt dat de minister de registratie weigert indien blijkt :

“dat de verstrekte bescheiden en gegevens ingediend tot staving van de aanvraag niet in overeenstemming zijn met artikelen 2, ...”;

Overwegende dat de verzoekende partij in haar verzoekschrift in haar feiten uiteenzetting wel stelt : “het generische product MOLSIDOMINE werd recentelijk zonder het minste probleem in Frankrijk geregistreerd ...”, en in dit verband een stuk voorlegt waaruit blijkt dat het “AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE ET DES PRODUITS DE SANTE” op 15 september 2000, d.i. nadat de bestreden beslissing genomen werd, een vergunning heeft verleend voor het geneesmiddel MOLSIDOMINE IPSOR 4 mg; dat uit dit stuk niet blijkt dat de desbetreffende aanvraag door de n.v. P.S.I. werd ingediend; dat als titularis van de Franse vergunning wordt vermeld : de “Laboratoires IPSOR”; dat uit het stuk waarnaar de verwerende partij in haar laatste memorie verwijst wel blijkt dat de n.v. P.S.I. op haar website als referentie verwijst naar de registratie van MOLSIDOMINE in Frankrijk, doch niet dat die aanvraag door haarzelf in eigen naam of namens de verzoekende partij, werd gedaan ; dat bijgevolg niet is aangetoond dat de n.v. P.S.I. ten tijde van het indienen van de aanvraag kon en moest verwijzen naar de in

Frankrijk in behandeling zijnde aanvraag tot registratie; dat de exceptie dan ook niet kan worden aangenomen ;

3. Gegrondheid van het beroep

3.1.1. Overwegende dat de verzoekende partij in het eerste onderdeel van haar enig middel opgeworpen in haar verzoekschrift de schending aanvoert van

“de artikelen 2 en 3 van de wet van 29 juli 1991 betreffende de uitdrukkelijke motivering van de bestuurshandelingen (B.S., 12 september 1991) en het materiële motiveringsbeginsel als beginsel van behoorlijk bestuur, alsmede van de artikelen 2, 6bis en 6quater van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

3.1.1.1. EERSTE ONDERDEEL :

DOORDAT de bestreden ministeriële beslissing slechts verwijst naar enkele overwegingen van het ongunstig advies van de Geneesmiddelencommissie en de daarin vervatte redenen woordelijk herhaalt, zonder blijk te geven van een eigen beoordeling van de gegevens van het dossier,

TERWIJL vaststaat dat een beslissing die zich enkel beperkt tot het overnemen van (een deel van) het beschikkend gedeelte van een niet-bindend, niet ter kennis gebracht advies en geen eigen motieven bevat, de formele motiveringsverplichting schendt, te meer daar artikel 6quater van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 het autonoom karakter van de ministeriële beslissing beklemt, toont,

ZODAT reeds op deze wijze het bestreden ministerieel besluit in strijd komt met de genoemde artikelen 2 en 3 van de wet van 29 juli 1991 betreffende de uitdrukkelijke motivering van de bestuurshandelingen alsook met het genoemde artikel 6quater van het koninklijk besluit van 3 juli 1969";

3.1.2. Overwegende dat de verwerende partij hier in haar memorie van antwoord op repliceert dat het niet correct is te stellen dat de aangevochten beslissing geen eigen motieven bevat :

“De bestreden beslissing geeft expliciet de redenen aan voor de weigering van de registratie : totale miskennis van fysicochemische eigenschappen, scheikunde van de synthese en van de degradatie, zelfs van de farmacologie en van de metabolisatie van molsidomine (ontoereikende antwoorden op vragen 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10) en meer precies de afwezigheid van onderzoek van niet-genitroseerde degradatieproducten en van de limieten duidelijk breder dan voor de oorspronkelijke producten ondanks onjuiste methoden (0,5 % individueel tegen 0,2 %, 2 % totaal tegen 0,5 % erin begrepen in shell life).

Met het aannemen van de redenen, heeft de Minister van Volksgezondheid de redenen van de Geneesmiddelencommissie, en van diens expert, tot de hare gemaakt. Dit schendt de motiveringsplicht niet.

De Geneesmiddelencommissie is echter een zeer competente instantie die voornamelijk is samengesteld uit deskundigen met betrekking tot geneesmiddelen, meestal professoren aan universiteiten. Een van de doelstellingen van de Commissie is de Minister een nuttig en wetenschappelijk gefundeerd advies te geven aangaande de aanvraag tot registratie van de geneesmiddelen. Rekening houdend met de deskundigheid en de functie zelf van de Commissie,

is het normaal dat de Minister met de adviezen instemt, behalve in bijzondere omstandigheden.

Men kan niet verwachten van de Minister van Volksgezondheid dat zij het onderzoek aangaande de aanvraag tot registratie overdoet in haar kabinet zodat zij in staat is aan haar beslissing een verschillende motivering te geven dan deze aangenomen door de Geneesmiddelencommissie. Dit zou trouwens met argwaan bekeken worden”;

dat de verwerende partij voorts stelt dat artikel 6quater van het Registratiebesluit inhoudt dat de minister de registratie kan weigeren om de redenen vermeld in de lijst in deze bepaling, en dus onder meer omdat de aanvraag niet alle wettelijk vereiste gegevens bevat, waarbij deze zich kan steunen op het advies van de geneesmiddelencommissie;

3.2 Overwegende dat artikel 6quater van het Registratiebesluit bepaalt dat het de minister is die de registratie weigert; dat uit de Formele motiveringswet van 29 juli 1991 voortvloeit dat de minister de redenen moet laten kennen die haar tot haar besluit hebben geleid; dat uit de hoger weergegeven motivering van het bestreden besluit blijkt dat zonder meer het advies van de geneesmiddelencommissie, zelfs in zijn onbegrijpelijke redactie, klakkeloos werd overgeschreven; dat zelfs niet eens wordt vermeld dat de minister zich aansluit bij dit advies; dat het feit dat de geneesmiddelencommissie het best geplaatst is om de aanvraag te beoordelen, niet impliceert dat de minister niet over een eigen beoordelingsbevoegdheid beschikt, zoniet zou de beslissingsbevoegdheid, in strijd met het genoemde artikel 6quater, niet bij haar, maar bij de bedoelde commissie liggen; dat de minister zich bij het nemen van haar beslissing ook kan laten bijstaan door competente persoonlijke medewerkers; dat het middel gegrond is,

B E S L U I T :

Artikel 1.

Vernietigd wordt de beslissing van de federale minister van consumentenzaken, volksgezondheid en leefmilieu houdende afwijzing van de aanvraag van de n.v. P.S.I. namens verzoekende partij tot registratie van het geneesmiddel MOLSIDOMINE, zoals vervat in de aangetekende brief van 12 september 2000 gericht aan de n.v. P.S.I.

Artikel 2.

Dit arrest zal worden bekendgemaakt op dezelfde wijze als het vernietigde besluit.

Artikel 3.

De kosten van de vordering tot schorsing, bepaald op 173,53 euro, komen ten laste van de verwerende partij.

De kosten van het annulatieberoep, bepaald op 173,53 euro, komen ten laste van de verwerende partij.

Aldus te Brussel uitgesproken in openbare terechtzitting, op dertig mei tweeduizend en twee, door de VIIe kamer, die was samengesteld uit :

Mevr.	M.-R. BRACKE,	kamervoorzitter,
de HH.	R. STEVENS,	staatsraad,
	E. BREWAEYS,	staatsraad,
Mevr.	A. WIJNANTS,	griffier.

De griffier,

De voorzitter,

A. WIJNANTS.

M.-R. BRACKE.