



# Rapport Horizonscan en het verlopen van patenten

*Auteurs*

Anke Lamboij, apotheker, Instituut Verantwoord Medicijngebruik

dr. Joost de Metz, arts, apotheker, Instituut Verantwoord Medicijngebruik

dr. Michelle Derbyshire, MD Writing Services bvba

*Met medewerking van*

dr. Anton Franken, arts, Initiatiefgroep Biosimilars Nederland

prof. dr. Arnold Vulto, ziekenhuisapotheker, Initiatiefgroep Biosimilars Nederland

Ellen 't Hoen, LL.M, PhD, Medicines Law & Policy

prof. dr. Isabelle Huys, apotheker, LL.M, KU Leuven

Marcel Stroo, apotheker, Instituut Verantwoord Medicijngebruik

december 2018

Instituut Verantwoord Medicijngebruik

Postbus 3089, 3502 GV Utrecht

Churchilllaan 11, 3527GV Utrecht

Tel 0888 800 400

[info@medicijngebruik.nl](mailto:info@medicijngebruik.nl), [www.medicijngebruik.nl](http://www.medicijngebruik.nl)

## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	3
Het onderzoek	4
Leeswijzer	4
De definitie van een patent	6
1. Handleiding (cruciale) patenten	8
2. Cruciale patenten en de criteriaset cruciale patenten	9
Cruciale patenten	9
De inschatting of een patent cruciaal is	10
3. Uitkomsten van het onderzoek naar de cruciale patenten van 10 geneesmiddelen	12
Bespreking van de cruciale patenten	14
Conclusies en aanpak voor onderzoek naar patenten van geneesmiddelen	15
4. Tijdverschil tussen marktautorisatie en marktintroductie van generieke varianten of biosimilars	16
Inleiding	16
Methode	16
Bevindingen	16
De afzonderlijke geneesmiddelen	18
Conclusies	22
5. Bevindingen literatuuronderzoek	24
Methode	24
Resultaten	24
6. Bevindingen bij de 32 geneesmiddelen uit fase 2 van het onderzoek.	26
Small molecules/generica	26
Biosimilars	28
7. Werkwijze horizonscanning generica en biosimilars.	32
Continue monitoring	33
Selectie van geneesmiddelen	33
Patentonderzoek en schatten van introductiedatum.	34
Bijlage 1 De beschermingstermijnen van patenten en data- en marktexclusiviteit	35
1. Het patent	35
2. De toelating tot de markt van een geneesmiddel	35
3. Aanvullende beschermingscertificaten	36
4. Aanvullende bescherming en een pediatrisch onderzoek	37
Relevante regelgeving	37
Wet- en regelgeving	37

## Het onderzoek

In opdracht van het Zorginstituut heeft het Instituut Verantwoord Medicijngebruik in samenwerking met KU Leuven, Medicines Law & Property en Initiatiefgroep Biosimilars Nederland een onderzoek uitgevoerd naar het patentverloop van spécialités met een hoog kostenbeslag en naar de (tijdslijnen van de) introductie van biosimilars en generieken.

In het onderzoek zijn de volgende vragen beantwoord:

### *Fase 1*

1. Op welke wijze kan worden achterhaald wanneer de patenten op een geneesmiddel verlopen?
2. Op welke wijze is het mogelijk het cruciale patent te identificeren dat gebruik van biosimilars of generieken verhindert?

### *Fase 2*

3. Hoelang hebben de in dit onderzoek geïnccludeerde geneesmiddelen gemiddeld genomen een periode van marktexclusiviteit door patentverloop en andere exclusiviteitsrechten na registratie en hoelang is de periode tot introductie van het eerste / meerdere generiek(en) /biosimilar(s)?

Het onderzoek heeft de volgende vier producten opgeleverd:

1. Onderzoek bij 10 geneesmiddelen met groot kostenbeslag die recent beschikbaar zijn gekomen als generiek of biosimilar. Het onderzoek levert inzicht in 1. cruciale patenten en 2. de tijd tussen het verlopen van marktexclusiviteit en het daadwerkelijk beschikbaar komen van een generiek of biosimilar.
2. Handleiding zoeken in patentdatabases, inclusief een criteriaset om cruciale patenten te bepalen.
3. Werkwijze voor het inschatten van het moment van marktintroductie van een generiek of biosimilar.
4. Overzicht van 32 spécialités met patentverloop, periode van marktexclusiviteit en lopend (klinisch) onderzoek naar biosimilar of generieke versie.

De eerste twee producten maakten onderdeel uit van de eerste fase van het onderzoek, de twee laatst genoemde producten zijn in de tweede fase uitgewerkt.

### **Leeswijzer**

In dit rapport worden de uitkomsten en producten van de eerste en tweede fase besproken. Het rapport begint met de definitie van een patent. Hoofdstuk 1 geeft een samenvatting van de handleiding (cruciale) patenten zoeken. Hoofdstuk 2 beschrijft hoe cruciale patenten te herkennen zijn. Het hoofdstuk behandelt ook hoe vast te stellen is dat alle cruciale patenten zijn gevonden.

Hoofdstuk 3 en 4 beschrijven de uitkomsten van het onderzoek naar 10 geneesmiddelen waarvan generieke varianten of biosimilars verkrijgbaar zijn. Hoofdstuk 3 gaat in op de cruciale patenten van deze middelen, hoofdstuk 4 over het literatuuronderzoek en de tijd tussen het verlopen van patenten en de marktintroductie van een generiek middel of biosimilar.

Hoofdstuk 5 bevat de resultaten van het onderzoek naar 32 geneesmiddelen zonder generieke variant of biosimilar. Per geneesmiddel wordt een schatting gemaakt van vroegst mogelijke introductiedatum van een generiek middel of biosimilar op basis van patenten en marktexclusiviteit. Daarnaast wordt per geneesmiddel besproken of fabrikanten bezig zijn met het ontwikkelen van een generieke variant of een biosimilar. Het rapport geeft de stand van zaken weer van november 2018.

Het afsluitende hoofdstuk 6 geeft onze aanbevelingen voor hoe in het vervolg van een Horizonscan op het gebied van generica en biosimilarsuit te voeren.

Bij dit rapport behoort een aantal bijlagen. Bijlage 1 is integraal opgenomen in dit rapport. De andere bijlagen worden als aparte documenten aangeleverd vanwege de omvang.

1. Relevante wet- en regelgeving.
2. Handleiding Horizonscan
3. Patenten 10 geneesmiddelen fase 1
4. Literatuuronderzoek 10 geneesmiddelen fase 1
5. Patenten 32 geneesmiddelen fase 2
6. Literatuuronderzoek 32 geneesmiddelen fase 2

## De definitie van een patent

De definitie van een patent (octrooi) luidt: een octrooirecht is een exclusief recht dat de houder ervan het recht geeft om anderen, die geen toestemming hebben van de octrooihouder, te verbieden om het volgende te doen:

1. Ingeval het gaat om een product: het product te maken, te gebruiken, aan te bieden voor verkoop, te verkopen of te importeren zonder toestemming van de houder.
2. Ingeval het gaat over een proces: het proces te gebruiken, en tevens het product rechtstreeks verkregen uit dat proces aan te bieden voor verkoop, verkopen, of te importeren<sup>1</sup>.

Met andere woorden, het is geen positief recht, maar een negatief recht.

Een octrooihouder heeft dus het recht een ander te verbieden om zijn uitvinding commercieel te exploiteren indien de ander geen toestemming heeft verkregen van de octrooihouder. De octrooihouder kan deze derde echter wel toestemming geven om het octrooi te gebruiken. Als iemand een octrooi heeft, wil dat nog niet zeggen dat hij/zij de uitvinding ook mag toepassen. Dat kan in strijd zijn met wetgeving of inbreuk maken op andermans rechten. In het geval van een geneesmiddel heeft de octrooihouder eveneens een autorisatie van de geneesmiddelen-autoriteiten (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, European Medicines Agency) nodig voordat hij/zij het product op de markt kan brengen.

De eigenaar van het octrooi krijgt voor een bepaalde tijd het recht om anderen te verbieden zonder zijn toestemming de uitvinding te exploiteren. In de meeste landen en ook in de Europese unie is dit maximaal twintig jaar<sup>2</sup>, te rekenen vanaf de indieningsdatum van de octrooiaanvraag. Daar staat tegenover dat het octrooi publiek bekend wordt gemaakt zodat er niet geïnvesteerd wordt in producten en processen die door anderen al zijn geoctrooieerd, en eenieder na het verloop van de patenttermijn de uitvinding kan toepassen.<sup>3</sup> Voor het geldig blijven van het octrooi dient in de meeste landen jaarlijks octrooibelasting te worden betaald. Doet de octrooihouder dit niet (meer) of zijn de twintig jaar voorbij, dan is het exclusieve recht niet langer geldig en kan hij anderen niet verbieden om de uitvinding toe te passen.<sup>4</sup>

Bij geneesmiddelen bestaat bovendien de mogelijkheid om voor een product met marktautorisatie een aanvullende bescherming te verkrijgen van maximaal vijf jaar. Deze bescherming wordt geclaimd op één basispatent. Deze aanvullende bescherming kan nog eens met een half jaar worden verlengd wanneer een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek is ingediend (zie bijlage 1).

---

<sup>1</sup> Article 28 van TRIPS Agreement Rights Conferred:

1. A patent shall confer on its owner the following exclusive rights:
  - a. where the subject matter of a patent is a product, to prevent third parties not having the owner's consent from the acts of: making, using, offering for sale, selling, or importing for these purposes that product;
  - b. where the subject matter of a patent is a process, to prevent third parties not having the owner's consent from the act of using the process, and from the acts of: using, offering for sale, selling, or importing for these purposes at least the product obtained directly by that process.
2. Patent owners shall also have the right to assign, or transfer by succession, the patent and to conclude licensing contracts.

<sup>2</sup> Deze termijn kan korter zijn, bijvoorbeeld als de octrooibelasting niet betaald wordt of als het octrooi vernietigd wordt.

<sup>3</sup> De octrooihouder kan dan niet meer anderen verbieden de uitvinding toe te passen, maar er kunnen instanties zijn die derden verbieden om de uitvinding toe te passen.

<sup>4</sup> Maar zoals al in de vorige voetnoot vermeld, er kunnen instanties zijn die dit derden verbieden.

Alleen uitvindingen zijn octrooieerbaar en enkel indien ze voldoen aan de octrooieerbaarheidscriteria. Een octrooibureau zal dus allereerst kijken of een octrooiaanvraag wel een uitvinding betreft en of het aan de octrooieerbaarheidscriteria voldoet.

1. De basiseisen voor een octrooieerbare uitvinding zijn als volgt:
2. De uitvinding moet nieuw zijn - dat wil zeggen in geen enkele vorm bekend bij het publiek.
3. De uitvinding moet uitvinderswerkzaamheid hebben, dat wil zeggen: niet voor de hand liggen voor een vakman/vrouw/team.
4. De uitvinding moet industrieel toepasbaar zijn.
5. De uitvinding moet voldoende openbaar gemaakt zijn en duidelijk beschreven

Niet alle uitvindingen die aan de bovenstaande eisen voldoen komen in aanmerking voor een octrooi. Volgens het Europees Octrooiverdrag (EOV, European Patent Convention (EPC)) zijn de volgende categorieën uitgesloten van octrooieerbaarheid 'as such'<sup>5</sup>: Ontdekkingen, wiskundige methoden, computerprogramma's en bedrijfsmethoden als zodanig worden niet als uitvindingen beschouwd. Chirurgische en therapeutische procedures, diagnostische methoden op het menselijk of dierlijk lichaam en nieuwe planten- of dierenrassen zijn volledig uitgesloten van octrooieerbaarheid.

De EPC erkent geen uitvindingen waarvan de commerciële exploitatie in strijd zou zijn met 'openbare orde' of goede zeden. Deze omvatten bijvoorbeeld processen voor het klonen van mensen of het gebruik van menselijke embryo's voor commerciële of industriële doeleinden.

---

<sup>5</sup> Want indien verwerkt in toepassingen, dan zijn ze wel octrooieerbaar.

## 1. Handleiding (cruciale) patenten

De handleiding voor het in kaart brengen van patenten is ontwikkeld in fase 1. In de handleiding wordt uiteengezet hoe men in bestaande databases naar patenten kan zoeken. Daarbij wordt een vaste methodiek gevolgd. Maar ook wordt uitgelegd wat te doen, wanneer men er met deze methodiek niet uitkomt.

Het in kaart brengen van de patentgeschiedenis bestaat uit de volgende stappen:

1. Het verzamelen van informatie over betrokken bedrijven (registratiehouders, ontwikkelaars), indicaties en eventuele uitbreidingen van indicaties van het middel.
2. Het identificeren van de eerste patenten en de Aanvullende Beschermingscertificaten (ABC, Supplementary Protection Certificates (SPC))<sup>6</sup> aan de hand van diverse databronnen (Nederlands Octrooiregister, Orange Book van de FDA, Health Canada, WIPO<sup>7</sup>). Waar nodig worden patenten omgezet naar de corresponderende Europese equivalenten via Espacenet.
3. Het opzoeken en beoordelen van andere patenten van het geneesmiddel.
4. Controle op ontbrekende aspecten, zoals nieuwe indicaties aan de hand van de Summary of Production Characteristics (SmPC) van het tot de markt toegelaten geneesmiddel.
5. Nagaan of Europese patenten in Nederland van kracht zijn.

De gevonden patenten worden ingedeeld naar de inhoud van het patent en gewogen volgens de criteriaset cruciale patenten (zie hoofdstuk 2).

Op termijn zullen er naast nationale patenten en de klassieke Europese patenten, ook zogenaamde unitaire patenten komen. Deze worden na centrale beoordeling door het EPO in één keer voor alle aangesloten landen geregistreerd en zijn dan ook in alle aangesloten landen geldig. Voor deze unitaire patenten hoeft niet meer apart te worden nagegaan of ze in Nederland van kracht zijn. Voor de bestaande klassieke Europese patenten moet dit wel gebeuren. Bestaande Europese patenten kunnen niet worden omgezet naar een unitair patent.

Vanwege de Brexit is het nog onduidelijk wanneer het unitaire patentsysteem in werking zal treden.

Aan de handleiding voor het in kaart brengen van de patenten zijn tijdens fase 2 de aanbevelingen voor literatuuronderzoek toegevoegd. De complete handleiding is als bijlage te vinden onder de titel 'Handleiding Horizonscan generica en biosimilars'.

---

<sup>6</sup> Het werkzame bestanddeel is bijna altijd het onderwerp van het eerste belangrijke patent van een geneesmiddel. Bovendien is de SPC bijna altijd verbonden aan dit patent.

<sup>7</sup> Het Orange Book, Health Canada en WIPO vermelden bij tot de markt toegelaten geneesmiddelen de belangrijkste, nog niet geëxpireerde patenten en vormen daardoor een goed uitgangspunt voor de zoektocht.



## 2. Cruciale patenten en de criteriaset cruciale patenten

In dit onderdeel van de rapportage wordt ingegaan op de criteriaset cruciale patenten. De regelgeving met betrekking tot de patenten is als bijlage 1 toegevoegd. In deze bijlage wordt ook de regelgeving behandeld die toeziet op de data- en marktexclusiviteit als gevolg van het registratieproces van geneesmiddelen.

### Cruciale patenten

Een cruciaal patent is een patent dat de introductie van een generieke of biosimilarversie van een spécialité blokkeert.<sup>8</sup> Met als gevolg dat een producent van biosimilars of generieke varianten een desbetreffende geneesmiddel niet op de markt kan brengen of dat een biosimilar of generieke variant voor bepaalde aspecten van dat geneesmiddel niet mag worden toegepast, zolang het patent niet vervallen is. Een voorbeeld van het laatste is dat een generiek geneesmiddel voor een bepaalde indicatie niet mag worden toegepast. Dit was bijvoorbeeld het geval bij pregabalin voor de indicatie neuropathische pijn.

Een goede indicatie van welke patenten cruciaal kunnen zijn, wordt gegeven in het Orange Book van de FDA voor 'small molecules', op de website Health Canada en via Pat-INFORMED database van WIPO. Deze websites vermelden de belangrijkste, niet vervallen patenten bij de geneesmiddelen.

Verder hebben alle patenten, met uitzondering van de synthese van het werkzaam bestanddeel, een pendant in de Summary of Product Characteristics (SmPC) van het tot de markt toegelaten geneesmiddel.<sup>9</sup> Om te weten of alle cruciale patenten zijn gevonden worden de gevonden patenten vergeleken met de SmPC. Wanneer men in de SmPC vermeldingen aantreft, die niet in de claims van de al gevonden patenten terugkomen, dan is de kans groot dat men nog niet alle belangrijke patenten gevonden heeft. Dit fenomeen treedt geregeld op bij uitbreidingen van indicaties.

Om na te gaan of een patent cruciaal is, wordt gekeken of de patenten aan één of meer van de volgende eisen voldoen:

1. het betreft het patent van het werkzaam bestanddeel<sup>10</sup>
2. het betreft het patent van de bereidingswijze van het werkzame bestanddeel<sup>11</sup>
3. het betreft het basale patent<sup>12</sup> waaraan de SPC<sup>13</sup> verbonden is (Dit kan een ander basaal patent zijn dan het patent dat het werkzame bestanddeel beschrijft. Meestal is echter de SPC verbonden aan het patent van het werkzame bestanddeel)<sup>14</sup>

---

<sup>8</sup> Elk patent dat aan de basis van een molecuul ligt is een cruciaal patent, zolang het patent niet vervallen is.

<sup>9</sup> De Summary of Product Characteristics (SmPC) van het tot de markt toegelaten geneesmiddel bevat alle karakteristieken van een geneesmiddel die belangrijk zijn voor het gebruik van dat geneesmiddel zoals het werkzaam bestanddeel, het werkmechanisme, de indicaties, toedieningswegen en toedieningsvormen, en dosering.

<sup>10</sup> Het patent van het 'werkzame bestanddeel' kan ook een voorloper patent zijn, dat wil zeggen er wordt een product beschreven waarop het uiteindelijke bestanddeel is gebaseerd.

<sup>11</sup> De bereidingswijze kan ook in een ander patent staan, bijvoorbeeld in het patent van het werkzaam bestanddeel of in een patent dat ook de toedieningsvorm beschrijft.

<sup>12</sup> Artikel 1 Verordening EG Nr. 469/2009 Definities:

b. product : de werkzame stof of de samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel ;

c. basisoctrooi (basaal patent): een octrooi waardoor een onder b) omschreven product als zodanig dan wel een werkwijze voor de verkrijging van een product of een toepassing van een product beschermd wordt en dat door de houder ervan aangewezen wordt met het oog op de procedure voor de verkrijging van een certificaat;

<sup>13</sup> SPC staat voor Supplementary Protection Certificate, in het Nederlands Aanvullend beschermingscertificaat (ABC).

<sup>14</sup> Er zijn hierbij twee mogelijkheden: 1 het patent is nog niet vervallen en het SPC is nog niet in werking getreden 2 het patent is vervallen en het SPC is in werking getreden en nog niet vervallen.

4. het betreft een zogenaamd second use patent<sup>15</sup> (bijvoorbeeld een nieuwe indicatie)<sup>16</sup>
5. het betreft het patent van een uitvinding die terug te vinden is in de SmPC van het specialité.<sup>17</sup>
6. het patent moet nog geldig zijn in Nederland.
7. Het beeld dat men verkrijgt moet volledig zijn. Gecontroleerd moet zijn of de volgende zaken zijn bekeken op cruciaal zijn: werkzaam bestanddeel, bereidingswijze, indicaties, toedieningsvormen, toedieningswegen en doseringen.

De eerste zes eisen vormen tezamen de criteriaset waarmee wordt beoordeeld of een patent cruciaal is. Bij een patent dat aan één van de hiervoor genoemde zes eisen voldoet, wordt een inschatting gemaakt of het patent inderdaad cruciaal is. De vijfde eis en met name de zevende eis zijn ook bedoeld om na te gaan of niet een cruciaal patent gemist is bij het in kaart brengen van de patentgeschiedenis, dat wil zeggen of alle cruciale patenten zijn gevonden.

### De inschatting van een patent cruciaal is

De eerste screening van de patenten wordt gedaan met behulp van de abstracts van de patenten.<sup>18</sup> Deze zijn te vinden in bijvoorbeeld de databases van Espacenet en Google. Met betrekking tot de patenten die mogelijk cruciaal zijn, worden de claims in het patentdocument bekeken. Uiteindelijk wordt de omvang (scope) van een patent bepaald door de woorden van 'claims', de conclusies die in het patent staan.

De claim in een patent dat het werkzaam bestanddeel omvat, maakt het patent cruciaal voor het gehele geneesmiddel. Andere patenten en een patent voor een second use indicatie zijn meestal relatief cruciaal. Zo is bij een patent voor een second use indicatie in ieder geval de second use indicatie beschermd.<sup>19</sup> Als het patent van het werkzame bestanddeel (met daaraan mogelijk gekoppeld een SPC en pediatrische exclusiviteit) is verlopen, kan de patenthouder de introductie van een generieke variant of biosimilar niet meer tegenhouden door middel van zijn patent.<sup>20</sup> De andere patenten verhinderen op zich niet de toelating van generieke varianten of biosimilars tot de markt, maar kunnen deze wel beperken, wanneer bijvoorbeeld een second medical use patent claims omvat die de generieken of biosimilar producent interesseren<sup>21</sup>.

Bij de andere hiervoor genoemde eisen moet per patent worden ingeschat of dit cruciaal is. Zo is het veelal mogelijk voor een generieke of biosimilar producent om de bereidingswijze te omzeilen, door een andere synthesroute te kiezen. In sommige gevallen patenteert de producent van het generieke middel zijn eigen bereidingswijze.

<sup>15</sup> European Patent Convention (EPC) second medical use' of 'further use' :

Where a substance or composition is already known to have been used in a "first medical use", it may still be patentable under Art. 54(5) for any second or further use in a method according to Art. 53(c), provided that said use is novel and inventive.

<sup>16</sup> Vaak staan de (meeste) indicaties waarvoor een geneesmiddel kan worden toegepast, al in het patent van het werkzaam bestanddeel

<sup>17</sup> Voorbeelden hiervan zijn 1<sup>e</sup> ) een toedieningsvorm die klinisch relevant is of als zodanig wordt ervaren (slow release, bijzondere toedieningsmechanieken, enzovoort), 2<sup>e</sup> ) een bijzondere wijze van doseren. Dit doet zich bijvoorbeeld voor bij Humira, 3<sup>e</sup> ) combinatiepreparaten 4<sup>e</sup> een indicatie.

<sup>18</sup> Met de abstracten moet voorzichtig worden omgegaan, want in de patenten worden vaak andere bewoordingen gebruikt en is de reikwijdte van een patent anders dan in het abstract beschreven.

<sup>19</sup> Maar een patent met een second medical use kan daarnaast ook nog andere zaken beschermen, afhankelijk wat de andere claims beschrijven

<sup>20</sup> In principe is het mogelijk dat de marktexclusiviteit door de registratie later verloopt dan het patent van het werkzame bestanddeel. Dan houdt dit de introductie van generieke varianten of biosimilars tegen.

<sup>21</sup> Over claims met betrekking tot indicaties die benoemd worden in aparte patenten ziet men geregeld rechtszaken ontstaan, wanneer een generieke of biosimilar producent zijn product introduceert. Bij adalimumab is ook de dosering onderdeel geweest van rechtszaken.

Verder moet men bij het vaststellen of een ander patent dan een basaal patent cruciaal is, rekening houden met de duur van de SPC dat rust op een basaal patent. Wanneer zo een patent verloopt voordat de SPC is verlopen, is dit patent niet bepalend voor het moment van marktintroductie.

Voorbeelden van patenten die niet cruciaal zijn en dus buiten beschouwing kunnen worden gelaten zijn:

- patenten die het geneesmiddel als vergelijkingsmateriaal voor een nieuwe uitvinding gebruiken
- patenten die het geneesmiddel in combinatie met een nieuwe uitvinding gebruiken
- patenten rond het personaliseren van behandeling met het geneesmiddel.

Verder wordt opgemerkt dat producenten van generica of biosimilars ook een inschatting maken in hoeverre een patent cruciaal is. Men ziet dan dat producenten onderzoeken hoe deze patenten te omzeilen of aan te vechten. De oplossingen die de producent vindt ziet men soms terug als patenten verleend aan deze producenten, wanneer het nieuwe uitvindingen betreft.

Ten slotte, een derde kan ook een licentie verkrijgen om gebruik te maken van een patent om een geneesmiddel te produceren of te importeren en op de markt te brengen.<sup>22</sup> Dit kan een vrijwillige licentie zijn, verkregen door een overeenkomst met de patenthouder of een onvrijwillige of dwanglicentie opgelegd door de overheid. De overheid kan ook zichzelf een licentie geven om gebruik te maken van een patent. In dat geval heet het 'niet commercieel publiek gebruik'. Patenten kunnen ingetrokken of beperkt worden of de overheid kan maatregelen nemen als een patent een ongewenst effect heeft. Te denken valt aan een te hoge prijs die niet te rechtvaardigen valt maar ook in geval de patenthouder niet of niet voldoende product beschikbaar stelt.

---

<sup>22</sup> Dan moet de producent ook nog voldoen aan het regelgevend kader en de eisen die dat met zich meebrengt.

### 3. Uitkomsten van het onderzoek naar de cruciale patenten van 10 geneesmiddelen

In dit hoofdstuk worden de uitkomsten besproken van het onderzoek naar de patenten die producenten hinderen generieke varianten of biosimilars op de markt te brengen. Dit onderzoek is uitgevoerd bij emtricitabine/ tenofovir (inclusief combinatie met efavirenz), ezetimibe (inclusief combinatie met simvastatine), fluticason / salmeterol, imatinib, infliximab, insuline glargine, pregabaline, rituximab, rosuvastatine en trastuzumab. De uitkomsten van het patentenonderzoek worden in de 'Bijlage Patenten 10 geneesmiddelen fase 1' weergegeven. In de 'Handleiding Horizonscan generica en biosimilars' is toegevoegd het blanco verzamelblad patenten. Dit is het sjabloon waarop de patenten per geneesmiddel worden verzameld.

Hieronder worden per geneesmiddel de patenten weergegeven die (mogelijk) cruciaal zijn. Daarna worden de consequenties van deze uitkomsten behandeld.

#### *Emtricitabine/ tenofovir (inclusief combinatie met efavirenz)*

Voor de verschillende bestanddelen van deze combinatiemiddelen zijn aparte basale patenten.

1. EP0582455 Benzoxazinones as inhibitors of HIV reverse transcriptase, met het SPC gekoppeld aan het patent van het werkzame bestanddeel efavirenz, heeft tot 27 mei 2014 in Nederland het op de markt komen van geneesmiddelen met efavirenz geblokkeerd.
2. EP0513200 Method and compositions for the synthesis of bch-189 and related compounds, is het basale patent van emtricitabine met daaraan gekoppeld een SPC (verlopen 30 januari 2016). In dit patent wordt geen medische toepassing geclaimd. Dit patent is gekoppeld aan een ander niet-Europees patent voor het werkzaam bestanddeel. Het betreft een goedkope en efficiënte wijze van synthese. Wanneer generieke producenten duurdere productiemethoden moeten gebruiken, kan dit een voordeel betekenen voor de spécialité patenthouder.
3. EP0915894 Nucleotide-analogen is het patent van het werkzame bestanddeel tenofovir. Dit patent is verlopen op 24 juli 2017. Er is geen SPC voor tenofovir als monotherapie aangevraagd.

Er zijn geen patenten voor de combinaties van twee of drie van de hiervoor genoemde stoffen. Het aangevraagde SPC bij EP0915894 voor tenofovir met emtricitabine met tenofovir is door het Nederlands Octrooiencentrum geweigerd. De aanvraag voor een SPC bij EP0915894 voor emtricitabine met tenofovir en efavirenz is door de fabrikant ingetrokken.

#### *Ezetimibe (inclusief combinatie met simvastatine)*

Het cruciale patent van ezetimibe is het patent EP0720599, dat het werkzame bestanddeel beschrijft. In dit patent wordt ook het indicatiegebied van ezetimibe beschreven. Het bijbehorende SPC heeft tot 16 april 2018 het op de markt komen van generieke middelen met ezetimibe verhinderd. In de SmPC komen geen aanknopingspunten voor ezetimibe voor het bestaan van verdere cruciale patenten. Bij het zoeken naar patenten worden dan ook geen verdere cruciale patenten gevonden.

De combinatie van ezetimibe met simvastatine heeft geen apart patent, maar geniet bescherming via een tweede SPC gekoppeld is aan het patent van ezetimibe. Dit tweede SPC is echter in een rechtszaak aangevochten door fabrikanten van generica<sup>23</sup>.

#### *Fluticason/salmeterol*

EP0416951 Medicaments comprising salmeterol and fluticasone met SPC is het cruciale patent. Het patent heeft betrekking op een nieuwe combinatietherapie. In dit patent is ook het indicatiegebied

---

<sup>23</sup> Zie bijvoorbeeld ECLI:NL:RBDHA:2018:6802 - Rechtbank Den Haag, 11-06-2018.

beschreven. Het bijbehorende SPC heeft tot 7 september 2013 het op de markt komen van generieke middelen met fluticason en salmeterol verhinderd.

Er zijn veel patenten met betrekking tot toedienvormen. De praktijk leert dat fabrikanten van generieke geneesmiddelen goed in staat zijn om eigen inhalatoren te ontwikkelen, dat wil zeggen indicatoren die niet worden beschermd door de patenten van de registratiehouder. De patenten van de toedienvormen van de registratiehouder zijn dan ook niet cruciaal.

#### *Imatinib*

Er zijn twee cruciale patenten.

1. Het inmiddels verlopen patent van de werkzame stof: EP0564409 Pyrimidin derivatives and process for their preparation is cruciaal. In dit patent is in algemene termen het indicatiegebied beschreven. Het bijbehorende SPC heeft tot 21 december 2016 het op de markt komen van generieke middelen met imatinib verhinderd.
2. EP1332137 Treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) is cruciaal. Deze indicatie wordt genoemd in de SmPC. Indien dit patent het houdt, mag een generiek geneesmiddel niet voor de indicatie GIST worden gebruikt in Nederland tot 26 oktober 2021. Toepassing bij andere indicaties van generieke middelen is wel toegestaan.

Verdere patenten, zoals bijvoorbeeld die van de bereidingswijze zijn niet cruciaal. Deze zullen producenten van generica niet belemmeren om met een product op de markt te komen.

#### *Infliximab*

Het cruciale patent van infliximab is het patent voor het werkzame bestanddeel (EP0610201 met bijbehorend SPC), dat inmiddels verlopen is. Opvallend is dat er verder geen patenten te vinden zijn die cruciaal zouden kunnen zijn. Er zijn door de oorspronkelijke patenthouder Janssen / Centocor weinig patenten specifiek voor infliximab aangevraagd.

#### *Insuline glargine*

EP0368187, het patent van het werkzame bestanddeel insuline glargine met bijbehorend SPC was het cruciale patent. Er zijn verder geen relevante patenten van de oorspronkelijke registratiehouder die het op de markt brengen van biosimilars blokkeren.

#### *Pregabalin*

Cruciaal patent was het patent voor het werkzame bestanddeel (EP0641330 met SPC). Het SPC zou geldig zijn tot 18 mei 2017. De originele patenthouder heeft het SPC echter laten verlopen door vanaf 2013 niet de jaarlijkse vergoeding te betalen. Hiermee verviel het SPC. De patenthouder heeft verder meerdere patenten aangevraagd voor andere indicaties dan de indicaties genoemd in de SmPC. Cruciaal is alleen het patent EP0934061, dat betrekking heeft op pijnbehandeling. Pijnbehandeling wordt genoemd in de SmPC. Dit patent is onderdeel geweest van rechtszaken en de patenthouder heeft de rechtszaken gewonnen.

#### *Rituximab*

Cruciale patenten van rituximab zijn EP2000149 (werkzaam bestanddeel met SPC), EP2475353 (toedieningsvorm voor subcutane toepassing) en mogelijk de patenten met betrekking tot indicaties. De biosimilars kennen dezelfde indicaties als het originele geneesmiddel. Het lijkt er dus op dat het werkingsmechanisme (antilichaam tegen CD20) bepalend is en dit werkingsmechanisme geldt voor alle indicaties. Dit blijkt ook uit de ongeldig verklaring in Nederland van een aantal patenten over indicaties in rechtszaken. Het patent van het werkzame bestanddeel is per 11 november 2013 verlopen. Het patent van de subcutane toedieningsvorm loopt tot 10 september 2030. Er is geen biosimilar van rituximab met een subcutane toedieningsvorm.

### Rosuvastatine

Het cruciale patent van rosuvastatine was het patent voor het werkzame bestanddeel EP0521471 (met SPC) dat inmiddels verlopen is. Er bestaan van dit geneesmiddel weinig patenten.

### Trastuzumab

Cruciaal patent was het patent van het werkzaam bestanddeel met SPC (EP0590058), inmiddels verlopen (15 juni 2017). Mogelijke cruciale patenten zijn EP1037926 (nadere uitwerking indicatie, loopt af 10 december 2018) en EP2459167 (subcutane toedieningsvorm, loopt af 28 juli 2030). Zowel de indicatie behandeld in EP1037926 en de toedieningsvorm in EP2459167 zijn terug te vinden in de SmPC van het specialité. Er is geen biosimilar van trastuzumab met een subcutane toedieningsvorm.

### Bespreking van de cruciale patenten

Hierna wordt het overzicht weergegeven van de cruciale patenten van de onderzochte geneesmiddelen met één werkzaam bestanddeel.

Tabel 1. Overzicht (mogelijk) cruciale patenten geneesmiddelen fase 1

	Cruciaal patent		
	werkzaam bestanddeel	second use indicatie	subcutane toedieningsvorm
Ezetimibe	X		
Imatinib	X	X	
Infliximab	X		
Insuline glargine	X		
Pregabaline	X	X	
Rosuvastine	X		
Rituximab	X		X
Trastuzumab	X	X	X
<b>Totaal</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

Bij alle 8 geneesmiddelen is het patent van het werkzame bestanddeel cruciaal. Aan dit patent zijn bij alle 8 geneesmiddelen ook het SPC gekoppeld, waarmee de patentduur tot maximaal 25 jaar kan worden verlengd.

Met betrekking tot de indicatie zijn er mogelijk 3 second use patenten verleend die de indicatie voor generieke varianten of biosimilar blokkeren. Voor toedieningsvormen is tweemaal een patent verleend dat waarschijnlijk cruciaal is. Beide patenten betreffen geneesmiddelen van Roche. Het bijzondere van deze toedieningsvorm is dat daarin een gepatenteerde techniek in wordt toegepast. Roche heeft een licentie van die techniek.

Bij deze 8 geneesmiddelen blijken er dus relatief weinig patenten cruciaal te zijn. Het werkzame bestanddeel blijkt altijd cruciaal te zijn. Niet onverwacht, blijkt dat alle hier genoemde patenten tot uiting komen in de SmPC van de betrokken geneesmiddelen.

Bij de combinaties blijken de patenten voor de samenstellende werkzame bestanddelen minder belangrijk te zijn. De reden daarvoor is dat de samenstellende werkzame bestanddelen vaak al gedurende lange tijd op de markt zijn voordat het combinatiepreparaat wordt geïntroduceerd.

Bij de combinatie van ezetimibe en simvastatine is het patent van het werkzaam bestanddeel ezetimibe cruciaal. Het SPC van het combinatiepreparaat is aan het patent van ezetimibe gekoppeld. Fabrikanten van generica hebben dit SPC aangevochten in een rechtszaak, omdat een SPC op een

zelfde basaal patent maar één keer mag worden verleend. Voor ezetimibe als geneesmiddel met één werkzaam bestanddeel is al een SPC verleend.

In EP0915894 wordt tenofovir geclaimd. Dit patent is gebruikt als het basale patent zijn voor een SPC voor de combinatie van tenofovir met emtricitabine. Dit SPC is in Nederland geweigerd, maar bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk wel toegekend. In het Verenigd Koninkrijk loopt inmiddels een rechtszaak. Voor de combinatie van emtricitabine, tenofovir en efavirenz bestaan geen aparte patenten. EP0915894 was waarschijnlijk ook voor deze drievoudige combinatie cruciaal.

De combinatie fluticason met salmeterol bevat stoffen die ten tijde van de introductie van deze combinatie al enige tijd op de markt waren. De combinatie wordt gezien als een innovatie omdat een dergelijke combinatie van stoffen nog niet eerder was toegepast bij de indicatie astma en/of COPD.

### Conclusies en aanpak voor onderzoek naar patenten van geneesmiddelen

Op basis van het onderzoek naar de patenten van de hier besproken geneesmiddelen zijn conclusies en een aanpak voor onderzoek naar de patenten van de geneesmiddelen geformuleerd.

1. Het uitgangspunt voor het onderzoek naar cruciale patenten is dat een patent alleen cruciaal kan zijn, wanneer het onderwerp van het patent voorkomt in de Summary of Product Characteristics (SmPC) van het betrokken geneesmiddel. De relevante onderwerpen zijn het werkzaam bestanddeel, werkingsmechanisme, indicaties, toedieningswegen, toedienvormen en dosering. Uitzondering hierop is de synthese van het werkzaam bestanddeel, omdat dit niet voorkomt in de rubrieken van de SmPC. De synthese is bijna altijd onderwerp van het patent van het werkzaam bestanddeel. Wel kan een later patent gaan over een verbeterde synthese, maar dit is geen belemmering voor een generieke of biosimilar fabrikant. Deze kan nog steeds de oorspronkelijke synthese toepassen of zelf een synthese methode ontwikkelen.
2. Verreweg het belangrijkste patent is het patent van het werkzaam bestanddeel. Dit patent voorkomt, zolang het niet verlopen is, dat een generiek middel of een biosimilar op de markt kan komen. Het belang van dit patent wordt nog vergroot, omdat meestal aan het patent van het werkzaam bestanddeel het SPC wordt gekoppeld.
3. Bij een combinatiepreparaat moet worden gekeken of op een of meer van de werkzame bestanddelen nog een niet verlopen patent of SPC rust. Ook moet worden gezocht of er een patent of SPC bestaat, waarin de combinatie wordt genoemd.
4. Ga na hoe de indicaties van het geneesmiddel in de patenten worden genoemd. Komen deze indicaties allemaal al voor in het patent van het werkzaam bestanddeel, of heeft het geneesmiddel ook indicaties die niet in dat patent voorkomen. Als dat laatste het geval is onderzoek dan of deze indicatie voorkomt in een ander patent. Als dat zo is, dan heeft men waarschijnlijk te maken met een second use patent.
5. Ga bij toedieningswegen, toedienvormen en dosering na of er bijzondere zaken aan de hand zijn. Zijn er bijvoorbeeld nieuwe vormen geïntroduceerd? Zo ja ga na of op deze bijzondere zaken patenten rusten. Is dat het geval dan kan er sprake zijn van cruciale patenten.

## 4. Tijdverschil tussen marktautorisatie en marktintroductie van generieke varianten of biosimilars

### Inleiding

In dit deel van het onderzoek is voor 12 geneesmiddelen onderzocht het tijdverschil tussen de marktautorisatie door de geneesmiddelregistratie autoriteiten en het daadwerkelijk op de markt komen van deze middelen. Het betreft dezelfde 10 middelen waarvan de cruciale patenten zijn nagegaan: emtricitabine/ tenofovir (inclusief combinatie met efavirenz), ezetimibe (inclusief combinatie met simvastatine), fluticason / salmeterol, imatinib, infliximab, insuline glargine, pregabaline, rosuvastatine, rituximab en trastuzumab, aangevuld met adalimumab en etanercept. Deze biosimilars zijn evenals infliximab TNF-alfa blokkers.

### Methode

De datum van marktautorisatie van de geneesmiddelen zijn opgezocht in de SmPC's. Het Nederlands Octrooiregister bevat deze informatie ook, voor specialités waarop een SPC rust.

De datum van marktautorisatie is niet de datum dat het geneesmiddel daadwerkelijk verkrijgbaar is in Nederland. De datum van marktintroductie van extramurale geneesmiddelen is vastgesteld op het eerste kwartaal dat een geneesmiddel is opgenomen als generiek middel in de GIPdatabank<sup>24</sup>. Voor extramurale geneesmiddelen die nog niet in de GIPdatabank voorkomen, is gekeken of de marktintroductie wordt genoemd in het assortimentsnieuws van betrokken producenten.

Voor de marktintroductie van intramurale geneesmiddelen is de database <https://puc.overheid.nl/nza> met als zoekterm 'werkzaam bestanddeel naam producent add-on' gebruikt<sup>25</sup>. Deze manier van zoeken werkt vanaf 1 januari 2017. Infliximab is voor 2017 geïntroduceerd. De datum van introductie op de markt is gevonden door te zoeken via Google.

Bij de generica is altijd gekeken welke producent als allereerste een marktautorisatie had. Verder is het onderzoek uitgevoerd bij de grotere producenten. Bij emtricitabine/tenofovir en fluticason/salmeterol is een andere producent dan de grotere producenten de eerste.

Bij de biosimilars betreffen de bestudeerde producenten, alle producenten die biosimilars produceren. Uitzondering is insuline glargine.

### Bevindingen

In de hierna volgende tabel wordt weergegeven:

- het tijdverschil tussen de eerste autorisatie van een generiek middel of biosimilar en het verlopen van het SPC
- het tijdverschil tussen het verlopen van het SPC en de eerste introductie van een generieke variant of een biosimilar op de markt<sup>26</sup>.

Bijvoorbeeld ezetimibe. Het SPC bij dit geneesmiddel is verlopen op 16 april 2018. Het eerste generieke middel is geregistreerd op 3 april 2014. Dit is dus 48 maanden voor het verstrijken van het

---

<sup>24</sup> In de GIPdatabank staan op dit moment cijfers per kwartaal van 2015 tot en met 2017 en per jaar van 2013 tot en met 2017. Voor extramurale generica die in 2018 op de markt komen, zijn nog geen cijfers beschikbaar.

<sup>25</sup> NZA verleent een add-on voor een intramuraal geneesmiddel. Dit wil zeggen dat het betrokken geneesmiddel vanaf de datum van de toekenning van de add-on vergoed kan worden. Ook is dan de prijs in de G-standaard van de Z-index bekend. Sinds 2017 is de toekenning op het niveau van een handelsproduct en niet meer op het niveau van de werkzame stof.

<sup>26</sup> Een geneesmiddel kan pas daadwerkelijk verkocht, nadat het SPC verlopen is. Of wanneer er geen SPC op een basaal patent verleend is, aan het verlopen van het blokkerende patent.



SPC. De marktintroductie van generieke versies vond plaats in het tweede kwartaal van 2018. Een tijdsverschil van 0 maanden met de einddatum van het SPC.

Tabel 2. Tijdsverloop tussen afloop van het SPC en marktautorisatie en –introductie van het eerste generiek/biosimilar.

Geneesmiddel	Tijd tussen 1 <sup>e</sup> autorisatie generiek en einddatum SPC (maanden)	Tijd tussen einddatum SPC en marktintroductie 1 <sup>e</sup> generiek (maanden)
<b>Generieke varianten</b>		
Emtricitabine/tenofovir	+ 3	+ 17
Emtricitabine/tenofovir/efavirenz	niet relevant <sup>27</sup>	niet relevant
Ezetimibe	- 48	0
Ezetimibe/simvastatine	-34 <sup>28</sup>	0
Fluticason/salmeterol	- 3	-2
Imatinib	-48	+2
Pregabaline	+19 <sup>29</sup>	+19
Rosuvastatine	- 55	0
<b>Biosimilars</b>		
Infliximab	- 18	+4
Insuline glargine	- 8	+2
Rituximab	+ 15 (geweigerd SPC)	+ 43
Trastuzumab	+ 40	+ 46
Adalimumab	- 19	0
Etanercept	+11	+30

Het blijkt dat van de 7 bestudeerde generica:

- 4 generica ruimschoots voor het verlopen van het SPC een marktautorisatie hebben,
- 1 genericum 2 maanden voor het verlopen van het SPC een marktautorisatie heeft,
- Bij 1 genericum de einddatum van het SPC en de datum van marktautorisatie gelijktijdig zijn en
- 1 genericum marktautorisatie krijgt binnen 3 maanden na het verlopen van het SPC.

Dit betekent dat fabrikanten van generica in de meeste gevallen ruim voor het aflopen van het SPC een aanvraag voor toelating hebben ingediend en gekregen. Bij de geneesmiddelen met een kort tijdsbestek tussen de einddatum van het SPC en de marktautorisatie is het SPC meestal onderwerp van een juridische strijd.

Verder worden vrijwel alle generica kort na de einddatum van het SPC op de markt gebracht. Uitzondering hierop zijn emtricitabine/tenofovir en pregabaline. Bij het eerste middel is het SPC niet toegekend en bij het tweede middel is het SPC vervallen vanwege niet betalen van de jaarlijkse vergoeding.

Bij de biosimilars vindt de marktautorisatie meestal ook voor het verlopen van het SPC plaats. Ook de introductie op de markt vindt meestal plaats binnen een jaar nadat het SPC is verlopen. Mogelijk is er bij biologicals sprake van een leerproces. Bij adalimumab, waarvan het SPC zeer recent is verlopen, vindt de introductie op de markt meteen plaats. Duidelijke uitzonderingen zijn rituximab en

<sup>27</sup> De aanvraag voor een SPC bij dit middel is teruggetrokken. De datum van marktautorisatie van het specialité is bepalend.

<sup>28</sup> Ten opzichte van de einddatum van het SPC van ezetimibe.

<sup>29</sup> Ten opzichte van de datum dat het SPC verlopen is door niet betalen vergoeding. In feite betreft het een toelating tot de markt 11 jaar nadat het originele spécialité Lyrica tot de markt is toegelaten. En 6 maanden na de toelating tot de markt van het eerste generiek komt vergoeding van generieke middelen in de GIPdatabank voor.

trastuzumab. Bij rituximab spelen waarschijnlijk het geweigerde SPC en rechtszaken over patenten een rol als verklaring voor de tijd tussen verlopen patent en introductie op de markt.

### De afzonderlijke geneesmiddelen

#### *Emtricitabine/tenofovir*

Het eerste generiek is iets meer dan elf jaar na het specialité tot de markt toegelaten. Dit moment valt samen met het verstrijken van het SPC van emtricitabine. Het duurt nog iets meer dan een jaar voordat het genericum daadwerkelijk op de markt komt. Dit moment is waarschijnlijk bepaald door het aflopen van EP0915894, het patent waarbij de producent van het specialité een SPC had aangevraagd voor de combinatie.

SPC emtricitabine	30-1-2016
Einddatum EP0915894	24-7-2017
Marktautorisatie spécialité (Truvada®)	24-2-2005
Marktautorisatie eerste generiek Actavis	11-5-2016
Marktautorisatie Teva	29-9-2016
Marktautorisatie Mylan	16-12-2016
Marktautorisatie Sandoz	18-5-2017
Marktautorisatie Accord Healthcare	17-7-2017
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	3 <sup>e</sup> kwartaal 2017

#### *Emtricitabine/tenofovir/efavirenz*

Bij emtricitabine/tenofovir/efavirenz is de marktautorisatie van Atripla® bepalend voor het moment van marktintroductie van een generiek middel. De marktintroductie van de generica vindt meteen, nadat een marktintroductie mogelijk is, in 2018 plaats. Sandoz geeft aan in zijn assortimentsnieuw van januari 2018 dat emtricitabine/tenofovir/efavirenz geïntroduceerd is.

Weigering SPC	22-09-2015
Einddatum marktexclusiviteit EMA	13-12-2017
Marktautorisatie spécialité (Atripla®)	13-12-2007
Marktautorisatie eerste generiek Teva	8-2-2017
Marktautorisatie Sandoz	11-8-2017
Marktautorisatie Mylan	5-9-2017
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	nog niet bekend
Opgenomen in assortimentsnieuws generica	januari 2018

#### *Ezetimibe*

Bij ezetimibe is de einddatum van het SPC bepalend voor de datum van marktintroductie. Meteen nadat het SPC verlopen is, maken meerdere producenten van generieke producten bekend dat ezetimibe bij hen verkrijgbaar is. De marktautorisaties van de generieke producten vinden jaren eerder plaats dan het verlopen van het blokkerende SPC.

Einddatum SPC	16-4-2018
Marktautorisatie spécialité (Ezetrol®)	18-4-2003
Marktautorisatie eerste generiek Sandoz	3-4-2014
Marktautorisatie Teva	1-6-2016
Marktautorisatie Accord Healthcare	14-6-2016
Marktautorisatie Mylan	19-6-2014
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	nog niet bekend

Opgenomen in assortimentsnieuws generica	2 <sup>e</sup> kwartaal 2018
--	------------------------------

#### *Ezetimibe/simvastatine*

Bij ezetimibe/simvastatine wordt het genericum aangeboden voor de einddatum van het SPC op de combinatie van beide stoffen. Centrafarm en Teva hebben met succes het SPC van het spécialité aangevochten. Dit betekent dat ook voor het combinatiepreparaat het SPC van het werkzaam bestanddeel ezetimibe bepalend is. De generieke varianten van Centrafarm, Pharmachemie en Teva zijn in de Z-index opgenomen in april 2018. De marktautorisaties van de generieke producten vinden jaren eerder plaats dan het verlopen van het SPC.

Einddatum SPC	1-4-2019, 16-4-2018 <sup>30</sup>
Marktautorisatie spécialité (Inegy®)	22-11-2004
Marktautorisatie eerste generiek Mylan	22-6-2015
Marktautorisatie Accord Healthcare	14-6-2016
Marktautorisatie Sandoz	25-4-2017
Marktautorisatie Teva	9-8-2017
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	nog niet bekend
Opgenomen in assortimentsnieuws generica	2 <sup>e</sup> kwartaal 2018

#### *Fluticason/salmeterol*

De generieke versie van een poederinhalator van fluticason/salmeterol is vanaf de einddatum van het SPC verkrijgbaar. Pas in 2016 wordt het generieke product meer gebruikt. Bij de aanwijzing van voorkeursproducten voor 2016 plaatsten namelijk twee grote zorgverzekeraars een generieke variant op de lijst van preferente middelen<sup>31</sup>. Veel generieke producenten hebben pas laat een marktautorisatie aangevraagd voor dit product.

Einddatum SPC	7-9-2013
Marktautorisatie spécialité (Seretide®)	12-1-1999
Marktautorisatie eerste generiek Elpen	22-5-2013 <sup>32</sup>
Marktautorisatie Sandoz	14-8-2015
Marktautorisatie Vincion	4-9-2015
Marktautorisatie Teva	18-8-2016
Datum eerste declaraties generieke poederinhalator (GIPdatabank)	2013 <sup>33</sup>
Datum eerste declaraties generieke dosisaerosol (GIPdatabank)	3 <sup>e</sup> kwartaal 2017

#### *Imatinib*

Twee maanden na het verlopen van het SPC van imatinib heeft Sandoz een add-on verkregen voor zijn generieke variant. Een maand later gevolgd door Accord Healthcare, Mylan en Teva. Vanaf het moment van toekennen van een add-on kan het geneesmiddel worden gedeclareerd door ziekenhuizen. Dit is het moment dat een generiek middel op grote schaal gebruikt kan gaan worden.

30 Uitspraak rechtbank Den Haag: het SCP van ezetimibe/simvastatine dat per 1 april 2018 afliep, is naar voorlopig oordeel nietig (ECLI:NL:RBDHA:2018:6802 - Rechtbank Den Haag, 11-06-2018). Daarmee wordt het blokkerende patent het patent van ezetimibe en het daarmee verbonden SPC is verlopen.

31 Stichting Farmaceutische Kengetallen 13/06/2016

32 Betreft inhalatiepoeder

33 Redactie Apothekersnieuws | 05/11/2013

De marktautorisaties van de generieke producten vinden jaren eerder plaats dan het verlopen van het SPC.

Einddatum SPC	21-12-2016
Marktautorisatie spécialité (Glivec®)	7-11-2001
Marktautorisatie eerste generiek Teva	8-1-2013
Marktautorisatie Accord Healthcare	1-7-2013
Marktautorisatie Mylan	22-11-2014
Marktautorisatie Sandoz	2-12-2015
Opname als add-on	1-3-2017 <sup>34</sup> 1-4-2017 <sup>353637</sup>
Opgenomen in assortimentsnieuws generica	februari 2017

#### *Pregabalin*

Bij pregabalin heeft de patenthouder een SPC aangevraagd dat gelopen zou hebben tot 18 mei 2018. Dit is echter in 2013 verlopen, omdat de patenthouder in 2013 niet de jaarlijkse vergoeding heeft betaald.

Tussen het verlopen van het blokkerend patent en de eerste marktautorisatie voor een generiek middel verloopt 2 jaar. De periode van 11 jaar na marktautorisatie is geëindigd in juli 2015. Ongeveer tegelijkertijd komen de generieke varianten op de markt en de GIPdatabank vermeldt in het derde kwartaal vergoeding van het generieke product.

SPC verlopen	1-12-2013
Marktautorisatie spécialité (Lyrica®)	6-7-2004
Marktautorisatie eerste generiek Sandoz	19-6-2015
Marktautorisatie Mylan	25-6-2015
Marktautorisatie Teva	3-7-2015
Marktautorisatie Accord Healthcare	27-8-2015
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	3 <sup>e</sup> kwartaal 2015

#### *Rosuvastatin*

Sandoz kondigt de maand nadat het SPC verlopen is, de introductie van zijn generieke product aan. De marktautorisaties van de generieke producten vinden jaren eerder plaats dan het verlopen van het blokkerende patent.

Einddatum SPC	30-12-2017
Marktautorisatie spécialité (Crestor®)	6-11-2002
Marktautorisatie eerste generiek Mylan	24-6-2013
Marktautorisatie Teva	27-11-2014
Marktautorisatie Accord Healthcare	5-10-2015
Marktautorisatie Sandoz	7-1-2016
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	nog niet bekend
Opgenomen in assortimentsnieuws generica	januari 2018

<sup>34</sup> NZA TB/REG-17654-01

<sup>35</sup> NZA TB/REG-17657-01

<sup>36</sup> NZA TB/REG-17657-01

<sup>37</sup> NZA TB/REG-17657-01

### *Infliximab*

Binnen 5 maanden nadat het SPC verlopen is, wordt van Celltrion generiek infliximab afgenomen. Celltrion heeft toelating tot de markt voor zijn generieke variant bijna 1,5 jaar eerder dan dat het SPC is afgelopen.

Einddatum SPC	24-2-2015
Marktautorisatie spécialité (Remicade®)	13-8-1999
Marktautorisatie eerste biosimilar Celltrion (Remsima®)	10-9-2013
Marktautorisatie Pfizer (Inflectra®)	10-9-2013
Marktautorisatie Samsung (Flixabi®)	26-5-2016
Marktautorisatie Sandoz (Zessly®)	18-5-2018
Marktautorisatie Amgen	in ontwikkeling
Marktintroductie	juli 2015 <sup>38</sup>

### *Insuline glargine*

Binnen een kwartaal nadat het SPC van insuline glargine is verlopen, laat de GIPdatabank vergoeding van het generieke product zien. EliLilly heeft marktautorisatie voor zijn generieke product in 2014 verkregen. Mylan en Samsung krijgen relatief laat marktautorisatie voor generiek insuline glargine. Deze middelen zijn op dit moment nog niet in Nederland verkrijgbaar.

Einddatum SPC	5-5-2015
Marktautorisatie spécialité (Lantus®)	9-6-2000
Marktautorisatie eerste biosimilar EliLilly	9-9-2014
Marktautorisatie Samsung	4-1-2017
Marktautorisatie Mylan	23-5-2018
Datum eerste declaraties (GIPdatabank)	3 <sup>e</sup> kwartaal 2015

### *Rituximab*

De registratie van de generieke producten van Celltrion / Pfizer vindt meer dan een jaar later plaats dan de einddatum van het blokkerend patent. Er is geen geldig SPC bij rituximab. De add-on voor de producten van Celltrion en Sandoz is in 2017 verleend, jaren later dan na het verlopen van het blokkerend patent. Mogelijk hebben patentrechtzaken een rol gespeeld. Op 12 mei 2017 heeft de rechtbank Den Haag uitspraak gedaan<sup>39</sup> dat een ander patent (EP2055313) waarschijnlijk niet geldig was. In een uitspraak d.d. 27 september 2017<sup>40</sup> wordt verklaard dat ook EP195104 niet geldig is. Beide uitspraken hebben betrekking op second use indicaties.

Einddatum blokkerend patent	11-11-2013
Marktautorisatie spécialité (Mabthera®)	2-6-1998
Marktautorisatie eerste biosimilar Celltrion (Truxima®)/Pfizer	17-2-2015
Marktautorisatie Sandoz <sup>41</sup> (Rixathon®)	15-7-2017
Amgen	in ontwikkeling
Samsung	in ontwikkeling
Opname als add-on	1-6-2017 <sup>42</sup> 1-8-2017 <sup>43</sup>

<sup>38</sup> <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2016/10/Introductie-van-biosimulants-in-een-reumatologische-praktijk-eerste-bevindingen-FHJ-van-den-Hoogen-NTVDV-2016-03.pdf>

<sup>39</sup> ECLI:NL:RBDHA:2017:5035

<sup>40</sup> ECLI\_NL\_RBDHA\_2017\_11301

<sup>41</sup> Sandoz heeft ook Riximyo dat 15/7/2017 is toegelaten tot de markt.

<sup>42</sup> Truxima, NZA TB/REG 17670-01

<sup>43</sup> Rixathon NZA TB/REG 17674-01

### Trastuzumab

Het SPC is in juli 2014 verlopen. De eerste marktautorisatie vindt in november 2017 plaats. Een duidelijke verklaring voor dit tijdsverschil is er niet. Wel zijn er over trastuzumab meerdere rechtszaken gevoerd over mogelijk cruciale patenten (zie bijvoorbeeld in het EPO register T 1592/12 over EP1210155), die een rol kunnen hebben gespeeld. Pfizer heeft geen add-on aangevraagd. Zowel Amgen als Celltrion hebben binnen enige maanden na de marktautorisatie van hun product een add-on verkregen.

Einddatum SPC	29-7-2014
Marktautorisatie spécialité (Herceptin®)	28-8-2000
Marktautorisatie eerste biosimilar Samsung (Ontruzant®)	15-11-2017
Celltrion <sup>44</sup> (Herzuma®)	9-2-2018
Amgen (Kanjinti®)	18-5-2018
Pfizer (Trazimera®)	26-7-2018
Opname als add-on	1-5-2018 <sup>45</sup> 1-7-2018 <sup>46</sup>

### Adalimumab

Het SPC is in oktober 2018 verlopen. Per 1 november 2018 hebben 3 biosimilar producenten een add-on voor hun product.

Einddatum SPC	16-10-2018
Marktautorisatie spécialité (Humira®)	1-9-2003
Marktautorisatie eerste biosimilar Amgen (Amgevita®) (1 <sup>e</sup> )	22-3-2017
Marktautorisatie Samsung (Imraldi®)	24-8-2017
Marktautorisatie Sandoz (Hyrimoz®)	26-7-2018
Marktautorisatie Mylan (Hulio®)	17-9-2018
Opname als add-on	1-11-2018 <sup>47</sup>

### Etanercept

De eerste marktautorisatie vindt plaats 10 maanden na het verlopen van het SPC. Eén fabrikant vraagt een add-on aan en heeft deze een maand na zijn marktautorisatie.

Einddatum SPC	3-2-2015
Marktautorisatie spécialité (Enbrel®)	3-2-2000
Marktautorisatie eerste biosimilar Samsung (Benepali®) (1 <sup>e</sup> )	14-1-2016
Marktautorisatie Pfizer (Lifmior®)	13-2-2017
Marktautorisatie Sandoz (Erelzi®)	23-6-2017
Opname als add-on	1-8-2017 <sup>48</sup>

### Conclusies

1. Voor generica wordt bijna altijd een aanvraag voor registratie ingediend nadat de periode van data-exclusiviteit verlopen is. Dit is over het algemeen ruim voor het verstrijken van de patentrechtelijke bescherming bij een product.

<sup>44</sup> Celltrion heeft ook de producten Blitzima, Ritemvia en Rituzena

<sup>45</sup> Herzuma NZA TB/REG 18663-01

<sup>46</sup> Kanjinti NZA TB/REG-18673-01

<sup>47</sup> NZA TB/REG-18684-01: Amgevita, Hulio, Hyrimoz

<sup>48</sup> NZA TB/REG-17672-01

2. Generica worden bijna altijd kort na de einddatum van het SPC op de markt gebracht. Wanneer er geen SPC is, vindt marktintroductie kort na de einddatum van het cruciale patent plaats.
3. Bij de biosimilars vindt de marktautorisatie meestal ook plaats voor het verlopen van het SPC of het blokkerend patent, wanneer er geen SCP is.
4. De introductie op de markt van biosimilars vindt meestal plaats binnen een jaar na het verlopen van het SPC of het blokkerend patent, wanneer er geen SCP is.

## 5. Bevindingen literatuuronderzoek

Doel van dit deel van het onderzoek was na te gaan waar informatie te vinden is over de ontwikkeling van generieke geneesmiddelen en biosimilars. Dit is relevant om op te sporen of er generieke versies of biosimilars geïntroduceerd kunnen gaan worden wanneer de cruciale patenten zijn verstreken en er geen data- en marktexclusiviteit meer is voor het innoverende spécialité.

Subdoel was een methode te ontwikkelen voor het zoeken naar de stand van zaken van de ontwikkeling van generieke geneesmiddelen en biosimilars op het internet.

De zoekmethode is ontwikkeld op de 10 geneesmiddelen van fase 1 van het onderzoek. Vervolgens is de zoekmethode toegepast op de 32 geneesmiddelen uit fase 2 van het onderzoek. De resultaten hiervan zijn opgenomen in hoofdstuk 6. De zoekmethode wordt zowel hieronder als ook in de 'Handleiding Horizonscan generica en biosimilars' weergegeven.

### Methode

Om in kaart te brengen of generieke fabrikanten of fabrikanten van biosimilars bezig zijn met het voorbereiden van een introductie, is het handig patentrechtszaken en de pijplijn te bekijken. Het is hierbij verstandig te de focus te leggen op fabrikanten voor de Europese of Amerikaanse markt. Er kan hiervoor gewerkt worden met een zoekmachine zoals Google.

Aanbevolen zoektermen zijn:

- {stofnaam of merknaam spécialité} AND 'generic'
- {stofnaam of merknaam spécialité} AND 'biosimilar'
- {stofnaam of merknaam spécialité} AND 'patent litigation'

Daarnaast geeft de pijplijn van de fabrikant informatie over de ontwikkeling van vooral biosimilars. Deze zijn te vinden via de zoekterm 'biosimilar AND pipeline'.

Verder kan worden nagegaan of er literatuuronderzoek over klinische trials van een biosimilar beschikbaar is op de klinische onderzoeken databases, zoals [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) of [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Ook is informatie te vinden over onderzoek op de Scholar Google database: <https://scholar.google.com/>.

Tenslotte zijn er diverse nieuwsbrieven en andere websites met berichten over generica en biosimilars.

### Resultaten

Hierna worden de belangrijkste bevindingen te aanzien van de geneesmiddelen weergegeven. Een volledig beeld van de uitkomsten is terug te vinden in bijlage 'Literatuuronderzoek 10 geneesmiddelen fase 1'.

Zoals het vervolg zal laten zien is met de zoekmethode mogelijk een beeld te krijgen van de ontwikkeling van de geneesmiddelen. Niet is onderzocht of literatuuronderzoek bruikbaar is om te voorspellen of generica en biosimilars ook daadwerkelijk zullen worden geïntroduceerd.

Bij de 'small molecules' bleek dat informatie over de generieke varianten met name terug te vinden is in de databases van EMA en het College ter Beoordelingen van Geneesmiddelen. Het betreft aanvragen en marktautorisaties. Er was geen klinisch onderzoek terug te vinden in openbare bronnen.



Over de biologicals was meer informatie te vinden:

- Bij infliximab wordt onder meer informatie gevonden over marktautorisaties in de EU, India, Japan en de VS, informatie over de ontwikkeling van infliximab in het verslag van Amgen aan de SEC (Securities and Exchange Commission van de VS) en een fase 3 onderzoek in [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu).
- Over insuline glargine is alleen informatie over marktautorisaties gevonden.
- Bij rituximab wordt onder meer informatie gevonden over marktautorisaties in de EU, indiening van aanvragen bij de FDA, informatie over stadium van klinische ontwikkeling (fase 1, fase 3), informatie in nieuwsbrieven over bedrijven die rituximab ontwikkelen, informatie over trials in [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), artikel in [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), informatie door ondernemingen over hun trials.
- Bij trastuzumab wordt informatie gevonden over marktautorisaties in de EU, over in de pijplijn zittende biosimilars, over voltooide en lopende clinical trials ([clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

Een conclusie is dat informatie over lopende en voltooide trials van biosimilars terug te vinden in de klinische onderzoeken registers van de EU en de VS. Bij bedrijven gevestigd in de VS geven ook de verslagen aan de SEC inzicht over de stand van zaken van de ontwikkeling van met name biosimilars.

## 6. Bevindingen bij de 32 geneesmiddelen uit fase 2 van het onderzoek.

Dit hoofdstuk bevat een beknopt overzicht van de bevindingen van fase 2, namelijk hoe verloopt de ontwikkeling van generieke middelen / biosimilars van 32 geselecteerde middelen. Per geneesmiddel worden de volgende vragen beantwoord:

1. Wat is de verwachte einddatum van de patentrechtelijke bescherming? Met andere woorden: wanneer verstrijken het SPC en de cruciale patenten?
2. In welke fase is de ontwikkeling van generieke middelen of biosimilars?

De resultaten bij de biosimilars worden weergegeven volgens het volgende schema:

Geneesmiddel:

1. SPC en patenten
2. Stand van zaken ontwikkeling
  1. Marktautorisatie van biosimilar in Europa en VS
  2. Aanvraag voor marktautorisatie in Europa of VS
  3. Lopend of gepubliceerd klinisch onderzoek naar biosimilar
  4. Pijplijn en ander bedrijfsnieuws van biosimilarfabrikanten over ontwikkeling van biosimilar
  5. Overige aspecten, zoals trials in China of India, ontwikkeling van cellijnen.

Bij de geneesmiddelen uit fase 2 zijn bij biologicals waar weinig of geen ontwikkeling van biosimilars was, ondernemingen toegevoegd die cellijnen ontwikkelen voor biologicals. Met deze cellijnen worden biologicals geproduceerd. Ook zijn dan landen toegevoegd met minder gereguleerde toelating tot de markt en patentregelgeving zoals China, India en Rusland. Met name India is interessant, omdat dit het thuisland van Mylan is. Mylan is een van de belangrijke fabrikanten van biosimilars in Nederland.

Bij de generica is dit schema niet toegepast, omdat bij deze middelen vooral informatie over aanvragen en marktautorisaties bij registratiehouders te vinden is.

Beschreven wordt de situatie van november 2018. Uitgebreide informatie is opgenomen in de bijlagen 'Patentonderzoek 32 geneesmiddelen fase 2' en 'Literatuuronderzoek 32 geneesmiddelen fase 2'.

### Small molecules/generica

#### *Apixaban*

SPC loopt tot en met 19-05-2026.

Stand van zaken ontwikkeling: geen aanvragen voor registratie bij de EMA, meerdere aanvragen voor registratie in VS<sup>49</sup>.

#### *Beclometason met formoterol*

Cruciaal patent loopt tot en met 17-05-2021 voor dosisaserosol.

Einde marktexclusiviteit 21-11-2022 voor poederinhalator (Nexthaler).

Stand van zaken ontwikkeling: geen aanvragen voor registratie bij de EMA. Geen verdere informatie.

---

<sup>49</sup> Vijf aanvragen (onder meer door Aurobindo en Mylan), die hebben geleid tot patentrechtzaken aangespannen door de registratiehouder van het spécialité.

### *Carfilzomib*

SPC loopt tot en met 07-08-2030.

Stand van zaken ontwikkeling: geen aanvragen voor registratie bij EMA, meerdere aanvragen voor registratie in VS<sup>50</sup>.

### *Enzalutamide*

SPC loopt tot en met 24-06-2028.

Stand van zaken ontwikkeling: geen aanvragen voor registratie van een generiek bij EMA, Biolyse Pharma (Canada) doet aanbod een generieke versie te ontwikkelen voor de VS<sup>51</sup>.

### *Ibrutinib*

SPC loopt tot en met 22-10-2029.

Stand van zaken ontwikkeling: Geen aanvragen voor registratie van een generiek bij EMA, meerdere aanvragen voor registratie in de VS<sup>52</sup>.

### *Ivacaftor*

EP2789606 (patent betreffende indicaties) verloopt per 09-05-2028.

Stand van zaken ontwikkeling: Geen aanvragen voor registratie van een generiek bij EMA. Geen activiteiten betreffende ontwikkeling van een generiek middel gevonden in de literatuur.

### *Lamivudine met abacavir en dolutegravir*

SPC verloopt per 20-01-2029.

Stand van zaken ontwikkeling: Geen aanvragen voor registratie van een generiek bij EMA, Aanvraag in de VS: één<sup>53</sup>

### *Lenalidomide*

SPC verloopt per 18-06-2022.

Stand van zaken ontwikkeling: Marktautorisaties in Nederland sinds 2018 van meerdere generieke producten.

### *Pemetrexed*

EP1313508 (patent in rechtszaken aangewezen als cruciaal) verloopt per 10-06-2021.

Stand van zaken ontwikkeling: Marktautorisaties in Nederland sinds 2016 van meerdere generieke producten<sup>54</sup>.

### *Rivaroxaban*

SPC verloopt per 01-10-2023.

Stand van zaken ontwikkeling: Marktautorisaties in Nederland sinds 2017 van meerdere generieke producten, waaronder Sandoz.

### *Sofosbuvir*

SPC verloopt per 16-01-2029.

Stand van zaken ontwikkeling: Geen aanvragen voor registratie van een generiek bij de EMA. Mylan heeft sofosbuvir in India geïntroduceerd.

---

<sup>50</sup> Drie aanvragen (onder meer door Sandoz en Teva), die hebben geleid tot patentrechtszaken aangespannen door de registratiehouder van het spécialité.

<sup>51</sup> <https://www.keionline.org/23069>

<sup>52</sup> Drie aanvragen die hebben geleid tot patentrechtszaken aangespannen door de registratiehouder van het spécialité.

<sup>53</sup> De aanvraag heeft geleid tot een patentrechtszaak aangespannen door de registratiehouder van het spécialité.

<sup>54</sup> Na rechtszaken bleek niet het verlopen SPC bepalend voor het tijdstip van introductie van generica, maar een patent met een geldigheid tot 10-06-2021.

### *Sofosbuvir met ledispavir*

Cruciaal patent verloopt per 14-09-2032.

Stand van zaken ontwikkeling: Geen aanvragen voor registratie van een generiek bij de EMA. Mylan heeft sofosbuvir met ledispavir in India geïntroduceerd.

### **Biosimilars**

#### *Adalimumab*

SPC verloopt per 16-10-2018.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn meerdere biosimilars geregistreerd en verkrijgbaar in Nederland. Er zijn biosimilars met een marktautorisatie in de VS.
2. Er zijn nog twee aanvragen voor marktautorisatie in de EU, er zijn ook nog aanvragen in de VS.
3. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) bevatten data over klinische studies naar biosimilars, er zijn diverse publicaties.
4. Diverse bedrijven melden een biosimilar te ontwikkelen.

#### *Aflibercept*

SPC verloopt per 22-05-2025. De toepassing bij darmkanker in een Folfiri-schema is beschermd tot 2034.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er is een fase-3-studie gevonden van een biosimilar voor Eylea.
4. Diverse bedrijven melden een biosimilar te ontwikkelen.

#### *Agalsidase beta*

Er zijn geen belemmerende patenten of SPC's meer.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden van een biosimilar.
4. Geen bedrijven die zich richten op Europa melden een biosimilar te ontwikkelen.
5. Er zijn wel biosimilars met een marktautorisatie in Zuid-Korea en Japan.

#### *Alglucosidase alfa*

SPC verloopt per 28-03-2021.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Enkele bedrijven melden een biosimilar te ontwikkelen.
5. Er zijn cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

#### *Alirocumab*

SPC verloopt per 24-09-2030.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar te ontwikkelen.

5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn geen cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

#### *Atezolizumab*

SPC verloopt per 24-09-2032.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar te ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn geen cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

#### *Bevacuzimab*

Cruciaal patent met indicaties verloopt per 19-06-2021.

1. Er is één biosimilar met een marktautorisatie in de EU en geen in de VS.
2. Er zijn één aanvraag voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU en geen in de VS.
3. Er is zijn diverse klinische studies gevonden naar biosimilars, ook in fase 3.
4. Er zijn meldingen van verschillende bedrijven dat zij een biosimilar te ontwikkelen.

#### *Blinatumomab*

SPC verloopt per 25-11-2029.

Stand van zaken ontwikkeling:

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar te ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

#### *Canakimumab*

SPC verloopt per 26-04-2025.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar te ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

#### *Eculizumab*

SPC verloopt per 30-04-2020. Er is marktexclusiviteit voor diverse indicaties en mogelijk ook patentrechtelijke bescherming.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn enkele klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn meldingen van diverse bedrijven, waaronder Amgen en Samsung dat zij een biosimilar ontwikkelen.

### *Evolocumab*

SPC verloopt per 20-07-2030.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

### *Factor VIII*

Er zijn geen belemmerende patenten of SPC's meer.

Meerdere vormen van factor VIII zijn verkrijgbaar in Nederland.

### *Galsulfase*

Cruciaal patent verloopt per 06-11-2023.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar ontwikkelen.

### *Idursulfase*

Er zijn geen belemmerende patenten of SPC's meer.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar ontwikkelen.
5. Er zijn wel klinische studies (fase 1 en 2) in Japan en Zuid-Korea.

### *Ipilimumab*

SPC verloopt per 23-02-2026

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden van een biosimilar.
4. Er zijn één melding van het bedrijf BioExpress dat het een biosimilar ontwikkelt.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

### *Mepolizumab*

Marktexclusiviteit loopt tot en met december 2025. Het SPC verloopt eerder.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

### Nivolumab

SPC verloopt per 23-06-2030

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen melding van bedrijven dat zij een biosimilar ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn geen cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

### Nonacog alfa (factor IX)

Er zijn geen belemmerende patenten of SPC's meer.

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn geen melding van bedrijven dat zij een biosimilar ontwikkelen.

### Pembrolizumab

SPC verloopt per 20-07-2030.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er is een melding van een bedrijf (Celltrion) dat het een biosimilar ontwikkelt.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

### Pertuzumab

SPC verloopt per 22-06-2025

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er is een melding van een bedrijf (Mylan/Biocon) dat het een biosimilar wil gaan ontwikkelen.
5. Er zijn geen publicaties van studies of marktautorisaties van biosimilars buiten de EU of VS. Er zijn wel cellijnen beschikbaar voor de productie van een biosimilar.

### Ustekinumab

SPC verloopt per 20-01-2024.

Stand van zaken ontwikkeling

1. Er zijn geen biosimilars met een marktautorisatie in de EU of de VS.
2. Er zijn geen aanvragen voor marktautorisatie van een biosimilar in de EU of de VS.
3. Er zijn geen klinische studies gevonden naar een biosimilar.
4. Er zijn meldingen van bedrijven dat zij een biosimilar willen gaan ontwikkelen.

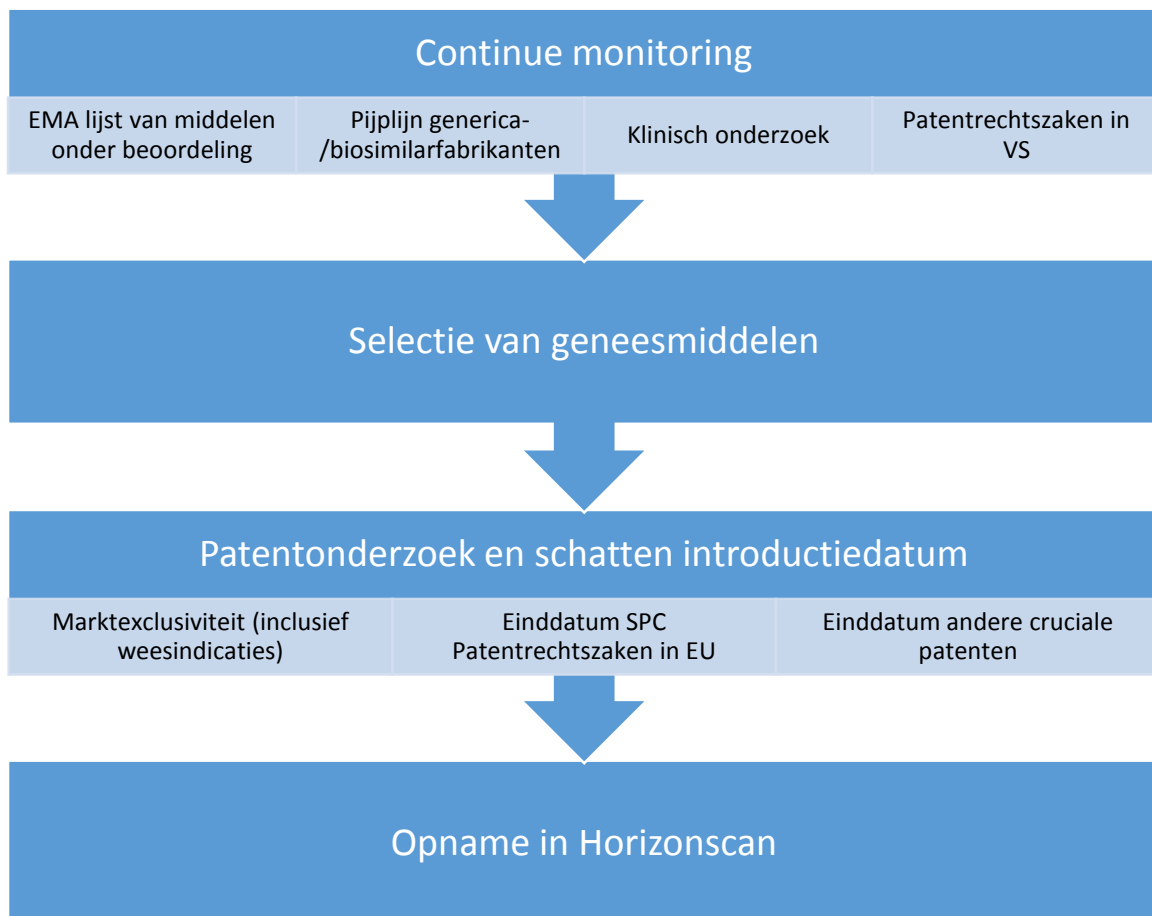
## 7. Werkwijze horizonsscanning generica en biosimilars.

In fase 2 is van middelen met hoge uitgaven in 2017 ingeschat wanneer een generiek middel of biosimilar te verwachten is. Veel van de middelen die zijn onderzocht waren pas kort op de markt. Een introductie van een generiek of biosimilar van deze middelen is pas na 2025 te verwachten. De onzekerheid van deze schatting is relatief groot. Zijn er wel fabrikanten die een generiek of biosimilar gaan ontwikkelen? Zijn er nog steeds hoge uitgaven aan deze middelen in 2025 of zijn ze verdrongen door andere middelen? Zijn er patenten bijgekomen die de introductie van navolgers kunnen blokkeren.

De toepasbaarheid van deze gegevens is waarschijnlijk voor inkopers van geneesmiddelen niet zo groot. Zij hebben meer aan te verwachten introducties van generica of biosimilars in de komende twee tot drie jaar. Dit vereist een andere werkwijze van selectie van te onderzoeken middelen. Het heeft dan geen zin om te kijken naar middelen die minder dan 8 jaar geleden marktautorisatie hebben gekregen. Deze middelen genieten nog data- en marktexclusiviteit. Bovendien verlopen de blokkerende patenten, aanvullende beschermende certificaten en pediatriesch extensie vaak jaren later dan de marktexclusiviteit.

In het onderzoek hebben we een aantal bronnen geïdentificeerd die behulpzaam kunnen zijn bij het selecteren van geneesmiddelen die in aanmerking komen voor nader onderzoek. De selectie en het onderzoek staan samengevat in figuur 1.

Figuur 1. Voorgestelde werkwijze horizonsscanning





### Continue monitoring

Voor het opsporen van aanstaande introducties van generica en biosimilars zijn de volgende bronnen het meest geschikt:

- Lijst van geneesmiddelen onder beoordeling van de EMA (na verlopen data-exclusiviteit)
- Openbare gegevens over pijplijn van generica- en biosimilarfabrikanten op internet
- Klinisch onderzoek naar generica of biosimilars
- Patentrechtszaken

Bij patentrechtszaken wordt er een onderscheid gemaakt tussen die in de VS en in de EU. Van patentrechtszaken in de VS kan al sprake zijn, voordat er in de EU een aanvraag bij de EMA is gedaan of een marktautorisatie in de EU is verleend. Patentrechtszaken in de EU komen pas voor nadat een generiek middel of een biosimilar een marktautorisatie heeft. Rechtszaken in de VS en EU zijn verder relevant, omdat daarin geregeld de geldigheid van blokkerende patenten wordt betwist.

De EMA brengt maandelijks naar buiten welke geneesmiddelen ter beoordeling voorliggen. Deze lijst is verdeeld in aanvragen voor spécialités en voor generica/biosimilars. In 2017 was de gemiddelde doorlooptijd voor een centrale registratie-aanvraag 380 dagen<sup>55</sup>. Bij generieken en biosimilars is de mediane duur van het beoordelingstraject 330 dagen. Hierna duurt het nog ongeveer 60 dagen tot het middel is ingeschreven in het Europees register, dus tot de marktautorisatie<sup>56</sup>.

Ook het CBG publiceert een lijst van lopende aanvragen. Deze wordt echter minder vaak geactualiseerd en is niet onderverdeeld naar spécialité of generiek. Biosimilars worden allemaal via de centrale procedure geregistreerd.

Met name biosimilarfabrikanten brengen al in een vroeg stadium naar buiten aan welke middelen zij werken. Deze informatie is via de website van de bedrijven te vinden. Deze informatie wordt regelmatig aangepast. Informatie kijkt over het algemeen 2 tot 3 jaar vooruit.

In databases voor klinisch onderzoek<sup>57</sup> is vaak ook al klinisch onderzoek naar biosimilars vastgelegd. Deze bron is niet bruikbaar voor het opsporen van aanstaande introducties van generica, omdat generica fabrikanten geen klinisch onderzoek doen naar hun middelen.

### Selectie van geneesmiddelen

Uit bovenstaande continue monitoring komen kandidaten voor nader onderzoek: geneesmiddelen waarvan fabrikanten werken aan een generiek middel of biosimilar. Indien deze lijst erg lang is, dan kan er uit de gevonden middelen een selectie worden gemaakt. De selectie kan bijvoorbeeld gemaakt worden op basis van de totale uitgaven aan een middel, kosten per gebruiker of aantal gebruikers.

Geneesmiddelen genieten 8 jaar data-exclusiviteit en 10 of 11 jaar marktexclusiviteit. Dat wil zeggen dat geneesmiddelen die korter dan 7 jaar op de markt zijn, in de komende drie jaar niet als generiek of biosimilar op de markt kunnen komen. Deze periode is bovendien in de praktijk langer door de bescherming van een basaal patent met daaraan gekoppeld een aanvullend beschermend certificaat (SCP) en een eventuele pediatrie extensie. Wel is het zinvol om vanaf 8 jaar data-exclusiviteit bij de EMA na te gaan of er aanvragen zijn gedaan door producenten van generica of biosimilars. Dit laat namelijk zien of er de intentie van deze producenten is om, zodra dit mogelijk is, hun middel op de markt te introduceren.

---

<sup>55</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf)

<sup>56</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes>, annex 10

<sup>57</sup> Voor EU: <https://www.clinicaltrialsregister.eu> en voor de VS: <https://clinicaltrials.gov>.

### Patentonderzoek en schatten van introductiedatum.

Van de geselecteerde geneesmiddelen wordt een onderzoek naar patenten uitgevoerd. Aan de hand van deze informatie en informatie van de EMA wordt de vroegst mogelijke introductiedatum van het generieke middel/de biosimilar geschat. Om de introductiedatum te schatten zijn drie aspecten van belang:

- de marktexclusiviteit van het specialité, inclusief weesindicaties
- de einddatum van het SPC en een eventuele pediatische extensie
- de einddatum van andere cruciale patenten

Over het algemeen is de einddatum van het SPC of die van de pediatische extensie de bepalende datum, omdat deze meestal na het aflopen van de marktexclusiviteit ligt. Wel kan het zijn dat na afloop van het SPC er nog een patent op bepaalde indicaties rust, zoals bijvoorbeeld bij imatinib. Het generieke middel mag dan niet voor alle indicaties worden voorgeschreven.

## Bijlage 1 De beschermingstermijnen van patenten en data- en marktexclusiviteit

De periode gedurende welke een biosimilar of een generieke variant van een geneesmiddel niet op de markt kan worden gebracht, wordt bepaald door 1 de patenten die op dat geneesmiddel rusten en 2 de toelating tot de markt van dat geneesmiddel (marktautorisatie). In dit deel van handleiding wordt de relevante regelgeving behandeld met betrekking tot de beschermingstermijnen van patenten en data- en marktexclusiviteit.

### 1. Het patent

Volgens de Nederlandse Octrooiwet (en in de EU) rust op een patent 20 jaar bescherming, dat wil zeggen dat de uitvinding beschreven in het patent niet gebruikt mag worden door een ander dan degene aan wie het patent is verleend. De patent houder kan licentie tot gebruik van het patent verlenen aan een derde. In artikel 53 van de Octrooiwet en artikel 10 van EU richtlijn 2004/27 is geregeld dat een derde wel onderzoek kan doen met een geneesmiddel tijdens de periode van bescherming van dat geneesmiddel. Ook bestaat er de mogelijkheid tot dwanglicentie door de overheid of de rechter (artikel 57-59 Rijksoctrooiwet) waarbij aan derden of aan de overheid zelf het recht wordt verleend om van het octrooi gebruikt te maken zonder toestemming van de octrooihouder.

Op geneesmiddelen rusten vaak meerdere patenten. Niet elk patent is even belangrijk in de zin van dat van een betrokken geneesmiddel niet een biosimilar of een generieke variant op de markt kan worden gebracht. Om te bepalen of er zonder juridische risico's een generiek of biosimilar op de markt kan worden gebracht, is het van belang het (de) zogenaamde 'blokkerende' patent(en) te identificeren.

De begindatum van de beschermingstermijn van een patent start op het moment dat de aanvraag voor een patent wordt ingediend (artikel 29.1 van de Nederlandse Octrooiwet).

### 2. De toelating tot de markt van een geneesmiddel

Een geneesmiddel wordt tot de markt toegelaten op basis van een dossier waarin de klinische en niet klinische eigenschappen van het geneesmiddel zijn beschreven. De eerste aanvrager aan wie op basis van dit dossier toelating tot de markt van een geneesmiddel heeft verkregen, krijgt data-exclusiviteit en marktexclusiviteit voor dat geneesmiddel. Dat wil zeggen dat gedurende een bepaalde periode een derde, die voor een biosimilar of een generieke variant toelating tot de markt wil verkrijgen, voor bepaalde onderdelen zoals bijvoorbeeld toxicologie, teratologie en klinisch onderzoek niet kan verwijzen naar het dossier van de eerste aanvrager van het dossier en geen toelating tot de markt kan verkrijgen<sup>58</sup>.

Gedurende 8 jaar na toelating tot de markt van het geneesmiddel kan een derde niet verwijzen naar het dossier van de eerste aanvrager om een marktautorisatie voor een generiek product aan te vragen. Gedurende 10 jaar kan deze derde geen toelating tot de markt verkrijgen van een biosimilar of generieke variant. Deze periode van 10 jaar kan tot 11 jaar worden verlengd wanneer de eerste aanvrager voor een of meer therapeutische indicaties marktautorisatie heeft verkregen door middel van aanvulling van zijn dossier met die indicaties (Geneesmiddelwet artikel 42 lid 5 en artikel 43 lid 2; EU richtlijn 2004/27 artikel 10).

---

<sup>58</sup> in principe is het natuurlijk mogelijk voor de generieke of biosimilar fabrikant om de ontbrekende preklinische en klinische gegevens zelf te produceren waarna verwijzing naar het 'originator' dossier niet nodig is. In de praktijk is dit echter zelden haalbaar in verband met de kosten die dergelijk onderzoek met zich meebrengen. Ook zal klinisch onderzoek (placebo controlled) op medisch ethische bezwaren stuiten.

De waarde van de marktexclusiviteit voor de eigenaar van het eerste spécialité is beperkt, omdat de bescherming door een patent inclusief aanvullende beschermingscertificaten (zie hierna) bijna altijd langer duurt. Er bestaan echter geen mogelijkheden om de data – en markt exclusiviteit op te heffen, in tegenstelling tot een patent dat opzij gezet kan worden door middel van dwanglicenties.

Een apart regime bestaat voor weesgeneesmiddelen. Weesgeneesmiddelen kennen een periode van 10 jaar van marktbescherming. Wanneer voor een nieuwe weesindicatie marktautorisatie wordt verkregen dan krijgt deze nieuwe indicatie ook weer 10 jaar marktbescherming (EU verordening 141/2000). Deze periode kan verlengd worden met 2 jaar extra marktexclusiviteit voor een pediatrische indicatie.

### 3. Aanvullende beschermingscertificaten

De periode van 20 jaar bescherming van een patent kan verlengd worden door middel van een aanvullend beschermingscertificaat (supplementary protection certificate, SPC).

Deze bescherming wordt niet aan alle patenten toegekend<sup>59</sup>. Het wordt alleen gebaseerd op een zogenaamd basis octrooi (basic patent). Het basisoctrooi kan betrekking hebben op de werkzame stof/ werkzame stoffen van een geneesmiddel, op de productiewijze van een geneesmiddel of op de toepassing van een geneesmiddel. Verder moet het patent door de patenthouder worden aangewezen. Per geneesmiddel kan één aanvullend beschermingscertificaat worden verkregen. Het geneesmiddel moet ook een marktautorisatie hebben en de marktautorisatie moet de eerste autorisatie zijn die voor dat geneesmiddel is verkregen. Het certificaat moet worden aangevraagd binnen een termijn van zes maanden nadat de marktautorisatie is verkregen (Octrooiwet artikel 90 en 91, Verordening EEG 1768/92 artikel 1, artikel 7 en artikel 13).

De aanvullende periode van het beschermingscertificaat wordt berekend door de datum van de aanvraag van het patent (application date) af te trekken van de datum van de verlening van de eerste toelating tot de markt van een geneesmiddel. Vervolgens wordt van het zo verkregen getal (in jaren maanden en dagen uitgedrukt) nog eens 5 jaar afgetrokken. Indien het uiteindelijke getal positief is, wordt de einddatum van het basisoctrooi verlengd met dit getal. De verlenging kan niet meer dan 5 jaar bedragen.

Rekenvoorbeeld

Datum aanvraag patent	Toekenning marktautorisatie	Einddatum patent	Verschil datum toekenning markt- autorisatie en datum aanvraag patent	Extra bescherming (verschil min 5 jaar), maximum 5 jaar	Einddatum SPC
2000	2010	2020	10 jaar	5 jaar	2025
2000	2013	2020	13 jaar	5 jaar	2025
2000	2008	2020	8 jaar	3 jaar	2023
2000	2003	2020	3 jaar	0	2020

<sup>59</sup> Technisch is het geen verlenging van het patent maar een extra bescherming voor een product.

#### 4. Aanvullende bescherming en een pediatrisch onderzoek

Een verdere aanvullende bescherming is mogelijk door het indienen van een plan voor pediatrisch onderzoek. Wanneer dit plan wordt goedgekeurd, wordt het beschermingscertificaat met zes maanden verlengd.

Een aanvrager kan verlenging met een jaar van de beschermingstermijn voor de marktautorisatie verkrijgen, wanneer aangetoond wordt dat een nieuwe pediatrische indicatie significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën (Verordening EG 1901/2006 artikel 36).

Voor een weesgeneesmiddel geldt een ander regime met betrekking tot een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek. Bij een weesgeneesmiddel wordt de periode van 10 jaar bescherming na toelating tot de markt verlengd met 2 jaar (Verordening EG 1901/2006 artikel 37).

#### Relevante regelgeving

Eerste datum van voorrang (priority date): Rijksoctrooiwet 1995, artikel 9

Twintig jaar bescherming van een patent (octrooi): Rijksoctrooiwet 1995, artikel 36, lid 6

Europese octrooien hebben zelfde rechtsbescherming in Nederland: Rijksoctrooiwet, artikel 49, lid 1

Aanvullende beschermingscertificaten: Rijksoctrooiwet, artikel 90. Het artikel verwijst naar de relevante Europese richtlijnen, te weten EEG/1768/92. Relevant zijn met name artikel 1 definities van basisoctrooi en beschermingscertificaat, artikel 3 voorwaarden voor het verkrijgen van een certificaat artikel 7 lid 1 wanneer de aanvraag voor het certificaat moet zijn ingediend, artikel 13 duur van het certificaat.

Pediatrisch certificaat: Verordening (EG) Nr. 1901/2006 artikel 36 voor een niet-wees geneesmiddel, artikel 37 voor een weesgeneesmiddel

Marktexclusiviteit van een geneesmiddel: weesgeneesmiddel: Verordening (EG) Nr. 141/2000, artikel 8 lid 1 en lid 2; niet-wees geneesmiddel: Geneesmiddelenwet artikel 42 lid 5 en artikel 43 lid 2. De tekst in d Geneesmiddelenwet is een uitwerking van EU richtlijn 2004/27, artikel 10 lid 1.

#### Wet- en regelgeving

*Rijksoctrooiwet 1995*

*Artikel 9, lid 1*

Degene die in een der landen, aangesloten bij de Internationale Unie tot bescherming van de industriële eigendom of aangesloten bij de Wereld Handelsorganisatie, overeenkomstig de in dat land geldende wetten, en degene die, overeenkomstig de tussen twee of meer voornoemde landen gesloten verdragen, octrooi of een gebruikscertificaat dan wel bescherming van een gebruiksmodel heeft aangevraagd, geniet gedurende een termijn van twaalf maanden na de dag van die aanvraag in Nederland, Curaçao en Sint Maarten een recht van voorrang ter verkrijging van octrooi voor datgene, waarvoor door hem de in de aanhef bedoelde bescherming werd aangevraagd. ....

*Artikel 29, lid 1*

Als datum van indiening van de aanvraag geldt die, waarop zijn overgelegd:

- a. een expliciete of impliciete aanduiding dat de gegevens en bescheiden als een aanvraag zijn bedoeld,
- b. gegevens waarmee de identiteit van de aanvrager kan worden vastgesteld of die het bureau in staat stellen in contact te treden met de aanvrager en

- c. gegevens die op het eerste gezicht een beschrijving van de uitvinding lijken te zijn, ongeacht de taal waarin de beschrijving is opgesteld.

#### *Artikel 31, lid 1*

Het bureau schrijft een octrooiaanvraag in het octrooiregister in zo spoedig mogelijk na verloop van achttien maanden:

- a. na de in artikel 29, eerste lid, bedoelde datum van indiening of
- b. indien het een aanvraag betreft waarvoor een beroep is gedaan op een of meer rechten van voorrang, na de eerste datum van voorrang.

#### *Artikel 36, lid 6*

Een ingevolge dit artikel verleend octrooi blijft, behoudens eerder verval, afstand of vernietiging door de rechter, van kracht tot het verstrijken van een termijn van twintig jaren, te rekenen vanaf de in artikel 29, eerste lid, bedoelde datum van indiening.

#### *Artikel 49, lid 1*

Met inachtneming van het in deze rijkswet bepaalde hebben Europese octrooien vanaf de dag, waarop overeenkomstig artikel 97, derde lid, van het Europees Octrooiverdrag de vermelding van de verlening is gepubliceerd, dezelfde rechtsgevolgen en zijn zij aan hetzelfde recht onderworpen als de overeenkomstig artikel 36 van deze rijkswet verleende octrooien.

#### *Artikel 53, lid 4*

Het uitvoeren van de noodzakelijke studies, tests en proeven met het oog op de toepassing van artikel 10, eerste tot en met vierde lid, van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 311) of artikel 13, eerste tot en met het vijfde lid van Richtlijn 2001/82/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PbEG L 311) en de daaruit voortvloeiende praktische vereisten worden niet beschouwd als een inbreuk op octrooien met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik, respectievelijk geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### *Artikel 57, lid 1, 2*

1. Onze Minister kan, indien het algemeen belang dit naar zijn oordeel vordert, onder een octrooi een licentie van een door hem nauwkeurig omschreven inhoud aan een door hem aangewezen persoon verlenen. Alvorens zijn beschikking te geven onderzoekt Onze Minister, tenzij de te dezen vereiste spoed zich daartegen verzet, of de octrooihouder bereid is de licentie onder redelijke voorwaarden vrijwillig te verlenen. Hij stelt daartoe de octrooihouder in de gelegenheid schriftelijk en, zo deze dit verzoekt, ook mondeling van zijn gevoelens te doen blijken. De beschikking wordt aan de octrooihouder en aan de verkrijger van de licentie bekendgemaakt. Bij zijn beschikking kan Onze Minister de verkrijger van de licentie het stellen van zekerheid binnen een bepaalde termijn opleggen. Het instellen van bezwaar en beroep heeft schorsende werking, tenzij de beschikking van Onze Minister op grond van de te dezen vereiste spoed anders bepaalt.
2. Indien noch de octrooihouder, noch een ander krachtens een hem verleende licentie na verloop van drie jaren na dagtekening van het octrooi in het Koninkrijk of in een andere, bij algemene maatregel van rijksbestuur aangewezen staat in werking heeft een inrichting van nijverheid, waarin te goeder trouw in voldoende mate het betrokken voortbrengsel wordt vervaardigd of de betrokken werkwijze wordt toegepast, is de octrooihouder verplicht de voor het in werking hebben van zodanige inrichting nodige licentie te verlenen, tenzij geldige redenen voor het ontbreken van zodanige inrichting blijken te bestaan. Voor de houder van een Europees octrooi ontstaat deze verplichting, indien niet na verloop van drie jaren na de dag, waarop

overeenkomstig artikel 97, vierde lid, van het Europees Octrooiverdrag de vermelding van de verlening van het Europees octrooi is gepubliceerd, een inrichting van nijverheid als hiervoor bedoeld in werking is in Nederland, Curaçao of Sint Maarten of in een andere, bij algemene maatregel van rijksbestuur aangewezen staat.

3. Het tweede lid is niet van toepassing, indien de octrooihouder of een ander krachtens een hem verleende licentie in dat deel van het aan Nederland, Curaçao of Sint Maarten grenzende continentaal plat, waarop het Koninkrijk soevereine rechten heeft, in werking heeft een inrichting van nijverheid, waarin te goeder trouw in voldoende mate handelingen als in dat lid bedoeld worden verricht, mits die handelingen zijn gericht op en worden verricht tijdens het onderzoek naar de aanwezigheid van natuurlijke rijkdommen of het winnen daarvan.
4. De octrooihouder is te allen tijde verplicht de licentie te verlenen welke nodig mocht zijn voor de toepassing van een octrooi, verleend op een aanvraag met een gelijke of latere dag van indiening of, indien voor de aanvraag een recht van voorrang bestaat, gelijke of latere voorrangdatum, voor zover in het octrooi ten behoeve waarvan de licentie is gevraagd, een belangrijke technische vooruitgang van aanzienlijke economische betekenis is belichaamd; de octrooihouder is evenwel tot verlening van een licentie welke nodig mocht zijn voor de toepassing van een Europees octrooi eerst verplicht nadat de voor het instellen van oppositie tegen het Europees octrooi gestelde termijn is verstreken of een ingestelde oppositieprocedure is afgesloten. Een zodanige licentie strekt zich niet verder uit dan noodzakelijk is voor de toepassing van het octrooi van de verkrijger. Deze is verplicht aan de houder van het andere octrooi wederkerig licentie onder zijn octrooi te verlenen
5. De octrooihouder verleent aan een kweker een licentie tegen een redelijke vergoeding, indien de kweker een kwekersrecht op een plantenras niet kan verkrijgen of exploiteren zonder inbreuk te maken op het octrooi van eerdere datum en de licentie noodzakelijk is voor de exploitatie van het te beschermen plantenras, dat een belangrijke technische vooruitgang van aanzienlijk economisch belang vertegenwoordigt ten opzichte van de door het octrooi beschermde uitvinding.
6. Indien aan een octrooihouder een licentie is verleend op grond van artikel 42, tweede lid, van de Zaaizaad- en Plantgoedwet, verleent de octrooihouder aan de houder van het kwekersrecht op diens verzoek onder redelijke voorwaarden een wederkerig licentie om de beschermde uitvinding te gebruiken.

#### *Artikel 57a*

In afwijking van artikel 57 kan een gedwongen licentie onder een octrooi op het gebied van de halfgeleiderstechnologie alleen worden verleend voor niet-commercieel gebruik door de overheid of voor het tegengaan van een gedraging waarvan na een rechterlijke of administratieve procedure is vastgesteld dat deze concurrentiebeperkend is.

#### *Artikel 58*

1. Indien de licentie, bedoeld in artikel 57, tweede, vierde, vijfde of zesde lid, ten onrechte niet is verleend, wordt de licentie op vordering van de belanghebbende door de rechter verleend. Op verzoek van eiser wordt de dagvaarding door het bureau in het octrooiregister ingeschreven.
2. Indien het octrooi op grond van deze rijkswet is verleend, is de eiser in zijn rechtsvordering niet ontvankelijk als hij niet bij dagvaarding als bijlage daarbij het resultaat van een door het bureau of het in het Europees Octrooiverdrag bedoelde Europees Octrooibureau ingesteld onderzoek naar de stand van de techniek met betrekking tot het onderwerp van het octrooi, ten behoeve waarvan de licentie is gevorderd, overlegt.
3. De verlening van een op grond van artikel 57, vierde lid, eerste volzin, gevorderde licentie kan met of zonder tijdsbepaling worden geschorst, indien binnen twee maanden na de betekening

van de dagvaarding waarin de licentie is gevorderd, een vordering tot vernietiging van het octrooi, ten behoeve waarvan de licentie is gevorderd, is ingesteld.

4. De rechter kan bij de omschrijving van de verleende licentie afwijken van hetgeen gevraagd is en kan voorts de verkrijger van de licentie het stellen van zekerheid binnen een bepaalde termijn opleggen. Een op grond van artikel 57, vierde lid, eerste volzin, verleende licentie zal slechts kunnen worden overgedragen tezamen met het octrooi van de licentiehouder. Een op grond van artikel 57, vierde lid, eerste of derde volzin, verleende licentie vervalt niet doordat het octrooi, ten behoeve waarvan de licentie is verleend, als gevolg van het verstrijken van de in artikel 36, zesde lid, bedoelde termijn is geëindigd of met goed gevolg is opgeëist, doch vervalt wel voor zover het octrooi geheel of gedeeltelijk is vernietigd als resultaat van de in het derde lid bedoelde vordering.
5. Een besluit als bedoeld in artikel 57, eerste lid, of een in kracht van gewijsde gegane rechterlijke uitspraak wordt door het bureau in het octrooiregister ingeschreven. Is het stellen van zekerheid opgelegd, dan heeft de inschrijving niet plaats, voordat aan die verplichting is voldaan. Voor de inschrijving is een bij of krachtens algemene maatregel van rijksbestuur vast te stellen bedrag verschuldigd. De licentie werkt eerst na die inschrijving, maar dan ook tegenover hen, die na de inschrijving van de in het eerste lid bedoelde dagvaarding rechten op het octrooi hebben verkregen. Een ingeschreven licentie, die op grond van artikel 57, vierde lid, is verleend, werkt echter terug tot en met de dag waarop de dagvaarding is ingeschreven.
6. Op vordering van de meest gereede partij bepaalt de rechter bij gebreke van overeenstemming de vergoeding, die de verkrijger van de licentie aan de octrooihouder dient te betalen. De rechter kan daarbij de verkrijger van de licentie het stellen van zekerheid binnen een bepaalde termijn opleggen, dan wel de op grond van artikel 57, eerste lid, of het vijfde lid van dit artikel bepaalde zekerheid bevestigen of wijzigen.

#### *Artikel 58a*

1. Een op grond van artikel 57 verleende licentie is niet uitsluitend
2. Een op grond van artikel 57 verleende licentie kan niet worden overgedragen dan tezamen met het gedeelte van de onderneming of de goodwill van het gedeelte van de onderneming, waarin de licentie wordt uitgeoefend.
3. Een op grond van artikel 57 verleende licentie kan worden ingetrokken wanneer, rekening houdend met een redelijke bescherming van de gerechtvaardigde belangen van de licentiehouder, de omstandigheden welke hebben geleid tot de verlening van de licentie ophouden te bestaan en het onwaarschijnlijk is dat zij herleven. De instantie welke de licentie heeft verleend onderzoekt op gemotiveerd verzoek het voortduren van bovengenoemde omstandigheden.

#### *Artikel 59*

1. Bij koninklijk besluit kan, indien het belang van de verdediging van het Koninkrijk dit vordert, op gemeenschappelijke voordracht van Onze Minister en van Onze minister, wie het rechtstreeks aangaat, worden bepaald, dat de Staat bevoegd is in dat besluit nauwkeurig te omschrijven handelingen, waartoe de houder van een in dat besluit aan te wijzen octrooi ingevolge de artikelen 53 en 53a uitsluitend gerechtigd is, zelf te verrichten of door anderen te doen verrichten. Deze bevoegdheid geldt voor de gehele duur van het octrooi, tenzij in het besluit een kortere duur is bepaald.
2. Na het van kracht worden van een besluit als bedoeld in het eerste lid zal Onze minister, wie het rechtstreeks aangaat, zich met de octrooihouder verstaan omtrent de door de Staat aan deze te betalen vergoeding. Indien Onze minister, wie het rechtstreeks aangaat, hierover niet binnen zes maanden na het van kracht worden van het desbetreffende besluit met de octrooihouder tot



overeenstemming is gekomen, is artikel 58, zesde lid, met uitzondering van het omtrent het stellen van zekerheid bepaalde, van overeenkomstige toepassing.

#### *Aanvullende beschermingscertificaten*

##### *Hoofdstuk 7 Octrooiwet. Aanvullende beschermingscertificaten*

#### *Artikel 90*

Voor de toepassing van dit hoofdstuk, met uitzondering van artikel 98, en de daarop berustende bepalingen, wordt verstaan onder:

verordening: de verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (PbEG L 182), zoals deze laatstelijk is gewijzigd bij verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PbEG L 378);

basisoctrooi: een octrooi als bedoeld in artikel 1, onder c, van de verordening;

certificaat: een aanvullend beschermingscertificaat als bedoeld in artikel 1, onder d, van de verordening;

aanvraag om verlenging van de duur van een certificaat: een aanvraag om verlenging van de duur van een reeds verleend certificaat als bedoeld in artikel 1, onder e, van de verordening.

#### *Artikel 91*

De aanvraag om een certificaat en om verlenging van de duur van een certificaat worden bij het bureau ingediend.

#### *VERORDENING (EG) Nr. 469/2009 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen*

##### *Artikel 1 Definities*

- b. product : de werkzame stof of de samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel;
- c. basisoctrooi : een octrooi waardoor een onder b) omschreven product als zodanig dan wel een werkwijze voor de verkrijging van een product of een toepassing van een product beschermd wordt en dat door de houder ervan aangewezen wordt met het oog op de procedure voor de verkrijging van een certificaat;
- d. certificaat : het aanvullende beschermingscertificaat.

##### *Artikel 3 Voorwaarden voor de verkrijging van het certificaat*

Het certificaat wordt afgegeven indien in de Lid-Staat waar de in artikel 7 bedoelde aanvraag wordt ingediend en op de datum van die aanvraag

- a. het product wordt beschermd door een van kracht zijnde basisoctrooi;
- b. voor het product als geneesmiddel een van kracht zijnde vergunning voor het in de handel brengen is verkregen overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG of Richtlijn 2001/82 /EEG, naar gelang van het geval;
- c. voor het product niet eerder een certificaat is verkregen;
- d. de onder b) genoemde vergunning de eerste vergunning is voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel.

#### *Artikel 4 Voorwerp van de bescherming*

Binnen de grenzen van de door het basisoctrooi verleende bescherming strekt de door het certificaat verleende bescherming zich alleen uit tot het product dat valt onder de vergunning voor het in de handel brengen van het overeenkomstige geneesmiddel, voor ieder gebruik van het product als geneesmiddel, waarvoor vergunning is gegeven vóór de vervaldatum van het certificaat.

#### *Artikel 7 Aanvraag van het certificaat*

1. Het certificaat moet worden aangevraagd binnen een termijn van zes maanden, te rekenen vanaf de datum waarop het product als geneesmiddel de in artikel 3, onder b), vermelde vergunning voor het in de handel brengen heeft verkregen.
2. Niettegenstaande lid 1 moet het certificaat, wanneer de vergunning voor het in de handel brengen wordt afgegeven vóór de afgifte van het basisoctrooi, worden aangevraagd binnen een termijn van zes maanden, te rekenen vanaf de datum van afgifte van het octrooi.

#### *Artikel 13 Duur van het certificaat*

1. Het certificaat geldt vanaf het verstrijken van de wettelijke duur van het basisoctrooi, voor een duur die gelijk is aan de periode die is verstreken tussen de datum van de aanvraag voor het basisoctrooi en de datum van de eerste vergunning voor het in de handel brengen in de Gemeenschap, verminderd met een periode van vijf jaar.
2. Niettegenstaande het bepaalde in lid 1 kan de duur van het certificaat ten hoogste vijf jaar bedragen, gerekend vanaf de datum waarop het is ingegaan.

#### *Pediatriesch certificaat*

*VERORDENING (EG) Nr. 1901/2006*

#### *Artikel 36*

1. Wanneer een aanvraag uit hoofde van artikel 7 of 8 de resultaten van alle overeenkomstig een goedgekeurd plan voor pediatriesch onderzoek uitgevoerde onderzoeken bevat, heeft de houder van het octrooi of van het aanvullende beschermingscertificaat recht op een verlenging van de in artikel 13, leden 1 en 2, van Verordening (EEG) nr. 1768/92 bedoelde termijn met zes maanden.
5. De leden 1, 2 en 3 zijn niet van toepassing op vergunningsaanvragen overeenkomstig artikel 8 die tot een vergunning voor een nieuwe pediatrische indicatie leiden, wanneer de aanvrager om verlenging met een jaar van de beschermingstermijn voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel verzoekt met als motivering dat deze nieuwe pediatrische indicatie, overeenkomstig artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004 of artikel 10, lid 1, vierde alinea, van Richtlijn 2001/83/EG een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, en dit verzoek om verlenging wordt gehonoreerd.

#### *Artikel 37*

Wanneer een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend voor een overeenkomstig Verordening (EG) nr. 141/2000 als weesgeneesmiddel aangewezen geneesmiddel en die aanvraag de resultaten van alle overeenkomstig een goedgekeurd plan voor pediatriesch onderzoek uitgevoerde onderzoeken bevat, en de in artikel 28, lid 3, van deze verordening bedoelde verklaring vervolgens in de verleende vergunning voor het in de handel brengen wordt opgenomen, wordt de in artikel 8, lid 1, van Verordening (EG) nr. 141/2000 bedoelde termijn van 10 tot 12 jaar verlengd.....

## *Marktexclusiviteit*

*VERORDENING (EG) Nr. 141/2000 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen*

### *Artikel 8 Marktexclusiviteit*

1. Wanneer overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93 een vergunning voor het in de handel brengen is verleend voor een weesgeneesmiddel of wanneer alle lidstaten voor dit geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend, overeenkomstig de procedures voor wederzijdse erkenning als bedoeld in de artikelen 7 en 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG of in artikel 9, lid 4, van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen (1) en onverminderd de wetgeving inzake de intellectuele eigendom of enige andere bepaling van het Gemeenschapsrecht, wordt door de Gemeenschap en de lidstaten gedurende een periode van tien jaar geen andere aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling genomen, noch een vergunning voor het in de handel brengen verleend noch gevolgd gegeven aan een verzoek tot uitbreiding van een bestaande vergunning voor het in de handel brengen voor een vergelijkbaar geneesmiddel voor dezelfde therapeutische indicatie.
2. Deze periode kan echter tot zes jaar worden teruggebracht, indien aan het eind van het vijfde jaar voor het betrokken geneesmiddel wordt vastgesteld dat aan de in artikel 3 genoemde criteria niet langer wordt voldaan, omdat uit de beschikbare gegevens blijkt dat het geneesmiddel dermate rendabel is dat handhaving van de exclusiviteit op de markt niet langer gerechtvaardigd is.

### *Geneesmiddelenwet: data- en marktexclusiviteit*

#### *Artikel 42 lid 5*

Onverminderd het recht met betrekking tot de bescherming van de industriële en commerciële eigendom, is de aanvrager niet gehouden de resultaten van preklinische en klinische proeven over te leggen indien:

- a. hij aantoont dat het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft generiek is ten opzichte van een referentiegeneesmiddel waarvoor ten minste acht jaren voor de datum van de aanvraag een handelsvergunning is verleend in de Gemeenschap,
- b. hij met behulp van passende wetenschappelijke literatuur aantoont dat de werkzame stoffen van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, reeds ten minste tien jaren in de Gemeenschap in de medische praktijk worden gebruikt en een wetenschappelijk erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden overeenkomstig de voorwaarden van bijlage 1 bij richtlijn 2001/83, of
- c. het een aanvraag betreft voor een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en met dezelfde farmaceutische vorm als het referentiegeneesmiddel en de aanvrager met toestemming van de houder van de handelsvergunning voor het referentiegeneesmiddel gebruik maakt van de in het dossier op grond waarvan de handelsvergunning is verleend, opgenomen farmaceutische, preklinische en klinische documentatie.

#### *Artikel 43 lid 2*

Een geneesmiddel waarvoor met toepassing van artikel 42, vijfde lid, onder a, zesde en zevende lid, een handelsvergunning is verleend, wordt niet in het handelsverkeer gebracht voor het verstrijken van een periode van tien jaren volgend op de datum waarop de handelsvergunning voor het referentiegeneesmiddel is verleend. Deze periode van bescherming voor het referentiegeneesmiddel

wordt verlengd tot ten hoogste elf jaren indien de handelsvergunning voor het referentiegeneesmiddel:

- a. binnen een periode van acht jaren nadat zij is verleend, bij beslissing van het College, de bevoegde autoriteit van een andere lidstaat dan wel de Europese Commissie, wordt uitgebreid met een nieuwe indicatie die kan worden beschouwd als een belangrijk klinisch voordeel ten opzichte van bestaande indicaties, dan wel
- b. bij beslissing van het College, de bevoegde autoriteit van een andere lidstaat dan wel de Europese Commissie wordt uitgebreid met een nieuwe indicatie voor een bekende stof en met betrekking tot de nieuwe indicatie de noodzakelijke preklinische en klinische proeven zijn uitgevoerd.

*EU richtlijn 2004/27*

*Artikel 10*

1. In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom, is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de preklinische en klinische proeven over te leggen indien hij kan aantonen dat het geneesmiddel generiek is ten opzichte van een referentiegeneesmiddel waarvoor sinds ten minste acht jaar in een lidstaat of in de Gemeenschap een vergunning in de zin van artikel 6 is verleend.

Een generiek geneesmiddel waarvoor overeenkomstig deze bepaling een vergunning werd verleend mag vóór het verstrijken van de periode van tien jaar volgend op het verlenen van de oorspronkelijke vergunning voor het referentiegeneesmiddel niet in de handel worden gebracht.

De in de tweede alinea genoemde periode van tien jaar wordt verlengd tot maximaal elf jaar indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gedurende de eerste acht jaar van de genoemde periode van tien jaar een vergunning voor een of meer nieuwe therapeutische indicaties verkrijgt die bij de wetenschappelijke beoordeling met het oog op het verlenen van een vergunning hiervoor worden beschouwd als een belangrijk klinisch voordeel ten opzichte van de bestaande behandelingen.