

Nijmegen, 24 February 2016

Registration procedures for marketing authorisation of generics in the European Union

There are different procedures by which a marketing authorisation (MA) of a medicinal product in the European Union (EU) can be obtained. European legislation lays down the same level of requirements for marketing authorisation for all medicinal products independent of the procedure.

For specific product types there is the Centralized Procedure (CP). Other products can be registered via the national route or using one of the European procedures namely the Mutual Recognition Procedure (MRP) or the Decentralized Procedure (DCP).

The submission strategy for a given product will depend on the nature of the product (type of drug: Over the Counter - OTC, prescription drugs - Rx, Generics, new chemical entities, products derived from biotechnology), the target indication(s), the history of the product, and the marketing plan.

Some details on the European registration procedures:

- **Centralized Procedure (CP):** compulsory for any medicinal product containing a new active substance. The marketing authorisation issued by the European Commission based on the opinion of the EMA (European Medicines Agency) is valid for the entire EU/European Economic Area.

This procedure is *optional* for generics, and could be applicable if:

- the reference product is authorised via a CP or
- a CP is in the interests of patients at a EU level

The CP is administered by the EMA. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) is responsible for the scientific examination of any question related to a marketing authorisation application of a medicinal product submitted via the CP. The CHMP is composed of members of the National Medicines Agencies of all EU countries.

Assessment reports are published on the EMA website after approval of a medicinal product following the CP:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

- **Mutual Recognition Procedure (MRP):** optional procedure after a national marketing authorisation is obtained in any of the EU member states. The MRP is based on the idea that a national license already granted in the first country where the medicinal product is approved, the so-called Reference Member State (RMS) is mutually recognized in other European countries (CMS – Concerned Member states) selected by the applicant.

- **Decentralised Procedure (DCP):** most popular procedure for generic medicinal products where no marketing authorisation exists in any of the EU Member States. This procedure came into force with the newly revised EU pharmaceutical Directive in November 2005 and follows the same principles as the MRP. In this case, the marketing authorisation application is submitted at the same time in the RMS and the selected CMSs. The future MA holder of the dossier must select which and how many EU member states in which to seek approval (CMSs).

The CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human) is responsible for the examination of any question relating to marketing authorisation applications of a medicinal product in two or more Member States in accordance with the Mutual Recognition Procedure (MRP) or the Decentralized Procedure (DCP). The CMDh is also composed of the Heads of Medicines Agencies (HMA).

Assessment reports are published after the approval of a medicinal product has gone through an MRP/DCP: <http://mri.medagencies.org/Human/>

- **National procedure:** is only applicable if the marketing authorisation application is submitted in a single country. Marketing authorisation will then be applicable to that single country. This can be done prior to an MRP. The dossier is evaluated by the National competent Authority of the selected EU country.

The EMA in Europe is not equivalent to the FDA in United States. The EMA has different roles and responsibilities. EMA is not a centralized body for evaluation. The CHMP from EMA is composed by the National Medicines Agencies of each member state of the European Union. The CMDh is as well composed by the National Medicines Agencies of each member state (experts). This allows the European registration system to apply the same and harmonized evaluation criteria for approval of medicinal products.

The European system for the authorisation of medicinal products for human use was introduced in January 1995 with the objective of ensuring that safe, effective and high quality medicines could quickly be made available. There are several alternative registration procedures in Europe to choose from depending on which countries the product is going to be marketed in and the type of medicine. The set of rules is presented in a complex set of regulations, directives and guidance documents.

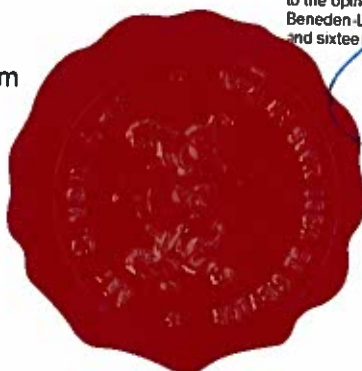
Please refer to the annex enclosed where the European marketing authorisations granted for the specific Synthon product are given. If any further explanation on the approval procedure is needed, please feel free to contact me or any of my regulatory colleagues.

Sincerely yours,

Dr FJS van Strien
Vice President Regulatory Affairs
Synthon B.V

frank.vanstrien@synthon.com

The undersigned, mr. Cornelis van Ark, notary, residing at the municipal West Maas en Waal, declares that the not in his presence appended signature has been compared to the signature on the copy of the passport of Mr Franciscus Johannes Cornelis van Strien, born at Rucphen on the first of May nineteen hundred sixty-eight, which copy is on file in the office. According to the opinion of the undersigned, these signatures correspond. Beneden-Leeuwen, the Netherlands, on the eighth of March two thousand and sixteen.



FJS

13113 048915

Legalisation

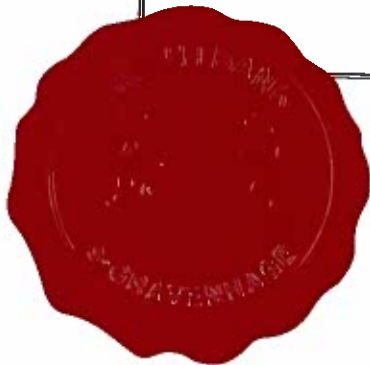
Seen for legalisation of the signature of
mr. C. van Ark

By me, President of the District Court of Justice
at 's-Gravenhage,


mr. M.A. van de Laarschot

Date: 15 maart 2016

No.: 2016-875



Ministerie van Buitenlandse Zaken

Gezien voor legalisatie van de handtekening
The undersigned legalises the signature

van/of M.A. van de Laarschot

De minister van Buitenlandse Zaken, voor deze,
For the minister of Foreign Affairs


16 mrt 2016 - M.A.M. Taminiau

NLD105371

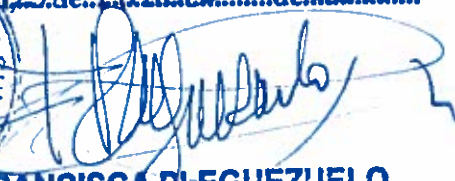
CONSULADO GENERAL DE CHILE EN AMSTERDAM HOLANDA

El Cónsul de Chile que suscribe certifica la
autenticidad de la firma de

M.A.M. TAMINIAU

Oficial de legalizaciones del Min.RR.EE. holandés.
Amsterdam, 23 de marzo de 2016




FRANCISCA PLEGUEZUELO
Ministro de Fe Pública

Actuación N° 584 Arancel Art. N° 4/10
Derechos US\$ 12 Diferencia 12 % 1.20
Total percibido en US\$: 13.20
Pagado en moneda del país: EURO 12.-
Amsterdam, 23 de 03 de 2016



6 LEGALIZADA EN EL MINISTERIO
DE RELACIONES EXTERIORES DE CHILE
Firma del Sr. (a) Laura de la Vega
06 ABR 2016

Laura DE LA VEGA FERNANDEZ
Oficial de Legalizaciones

Nijmegen, 24 de febrero de 2016

Procedimientos de registro para la autorización de comercialización de genéricos en la Unión Europea

Existen diferentes procedimientos por medio de los cuales se puede obtener una autorización de comercialización (MA) para un medicamento en la Unión Europea. La legislación europea establece el mismo nivel de requisitos para la autorización de comercialización de todos los medicamentos, independiente del procedimiento.

En el caso de tipos específicos de productos existe el Procedimiento Centralizado (CP). Otros productos pueden registrarse a través de la ruta local o usando uno de los procedimientos europeos denominados Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (MRP) o el Procedimiento Descentralizado (DCP).

La estrategia de presentación para un producto dado dependerá de la naturaleza del producto (tipo de producto: Venta Libre (OTC), medicamentos con receta - Rx, Genéricos, nuevas entidades químicas, productos derivados de biotecnología), las indicaciones objetivo, antecedentes del producto, y el plan de comercialización.

Algunos detalles acerca de los procedimientos de registro en Europa:

- **Procedimiento Centralizado (CP):** obligatorio para cualquier medicamento que contenga un ingrediente activo nuevo. La autorización de comercialización emitida por la Comisión Europea basada en la opinión de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) es válida para toda la UE/Área Económica Europea.
Este procedimiento es *opcional* para los genéricos, y podría ser aplicable si:
 - el producto de referencia está autorizado por medio de un CP, o bien
 - un CP es por el bien de los pacientes a nivel de la UE.

El CP es administrado por la EMA. El Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP) es responsable del examen científico de cualquier pregunta relacionada con la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento presentada a través del CP. El CHMP está compuesto por miembros de las Agencias Locales de Medicamentos de todos los países de la UE.

Los informes de evaluación son publicados en el sitio web de la EMA después de la aprobación de un medicamento siguiendo el CP:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01acQ58Q01d125

Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (MRP): procedimiento opcional después que se obtiene una autorización local de comercialización en alguno de los estados miembros de la UE. El MRP se basa en la idea de que un permiso local ya otorgado en el primer país donde el medicamento está aprobado, el denominado Estado Miembro de Referencia (RMS), es mutuamente reconocido en otros países europeos (CMS - Estados Miembros Interesados) seleccionados por el solicitante.

Synthon BV

Microweg 22 | P O Box 7071 | 6503 GN Nijmegen | Holanda | T +31 (0)24 372 77 001 F +31 (0)2* 372 77 05

info@synthon.com | www.synthon.com | Chamber of Commerce 10036060 | VAT NL 8001 00.517.B01

- **Procedimiento Descentralizado (DCP):** se trata del procedimiento más popular en el caso de medicamentos genéricos donde no existe ninguna autorización de comercialización en ninguno de los Estados Miembros de la UE. Este procedimiento entró en vigencia con la recientemente revisada Directiva Farmacéutica de la UE en Noviembre de 2005 y sigue los mismos principios del MRP. En este caso, la solicitud de autorización de comercialización se presenta al mismo tiempo en el RMS y en los CMS seleccionados. El futuro titular de la MA del dossier debe seleccionar en cuáles y en cuántos estados miembros de la UE se solicitará la aprobación (CMS).

El CMDh (Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - EN Seres Humanos) es responsable de examinar todas las preguntas relacionadas con las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento en dos o más Estados Miembros de acuerdo con el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (MRP) o el Procedimiento Descentralizado (DCP). El CMDh está conformado también por los Jefes de las Agencias de Medicamentos (HMA).

Los informes de evaluación se publican después que la aprobación de un medicamento ha seguido un MRP/DCP: <http://mri.medagencies.org/Human/>

- **Procedimiento local:** es sólo aplicable si la solicitud de autorización de comercialización es presentada en un solo país. La autorización de comercialización será entonces aplicable en ese único país. Esto se puede hacer antes de un MRP. El dossier es evaluado por la Autoridad Competente local del país seleccionado de la UE.

La EMA en Europa no es equivalente a la FDA en los Estados Unidos. La EMA tiene roles y responsabilidades diferentes. La EMA no es una entidad centralizada para la evaluación. El CHMP de la EMA está conformado por las Agencias Locales de Medicamentos de cada estado miembro de la Unión Europea. El CMDh está conformado también por las Agencias Locales de Medicamentos de cada estado miembro (expertos). Esto le permite al sistema de registro europeo aplicar los mismos criterios armonizados de evaluación para la aprobación de medicamentos.

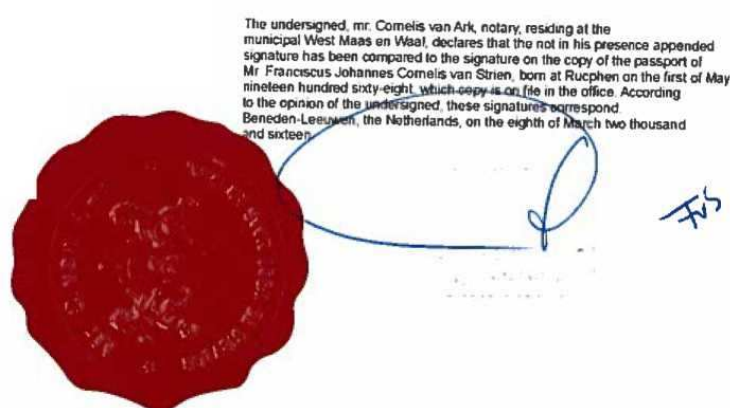
El sistema europeo para la autorización de medicamentos para uso humano fue introducido en enero de 1995 con el objetivo de asegurar que medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad pudiesen estar disponibles rápidamente. Existen para escoger varias alternativas de procedimientos de registro en Europa, dependiendo de en qué países se va a comercializar el producto y del tipo de medicamento. El conjunto de normas está presente en un complejo conjunto de normativas, directivas y documentos guías.

Véase por favor el anexo incluido donde se entregan las autorizaciones de comercialización europeas otorgadas para el producto específico de Synthon. Si necesita alguna explicación adicional acerca del procedimiento de aprobación, por favor siéntase con total libertad de tomar contacto conmigo o con alguno de mis colegas de asuntos regulatorios.

Atentamente,

Dr. FJC van Strien
Vicepresidente de Asuntos Regula
Synthon BV

frank.vanstrien@synthon.com

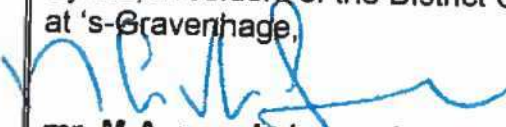


13112 048915

Legalisation

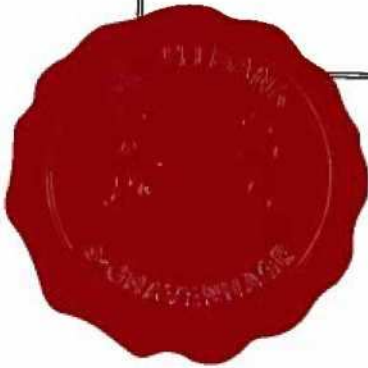
Seen for legalisation of the signature of
mr. C. van Ark

By me, President of the District Court of Justice
at 's-Gravenhage,


mr. M.A. van de Laarschot

Date: 15 maart 2016

No.: 2016-875



Gezien voor legalisatie van de handtekening
The undersigned legalises the signature

van/of M.A. van de Laarschot

De minister van Buitenlandse Zaken, voor deze,
For the minister of Foreign Affairs


16 mrt 2016 - M.A.M. Taminiau

MLD105371

CONSULADO GENERAL DE CHILE EN AMSTERDAM HOLANDA

El Cónsul de Chile que suscribe certifica la
autenticidad de la firma de

M.A.M. TAMINIAU

.....
oficial de legalizaciones del Min.RR.EE. holandés.
Amsterdam, 23 de MAI de 2016




FRANCISCA PLEGUEZUELO
Ministro de Fe Pública

Actuación N°	584	Arancel Act. N°	4/10
Derechos US\$	12	Diferencia IVA %	1.20
Total percibido en US\$:	13.20		
Pagado en moneda del país:	EURO 12.-		
Amsterdam,	23	de	03 de 2016



5	LEGALIZADA EN EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE CHILE
Firma del Sr. (a) <u>Pleguezuelo</u>	
06 ABR 2016	
Laura DE LA VEGA FERNANDEZ Oficial de Legalizaciones	