

Trattandosi di un semplice strumento di documentazione, esso non impegna la responsabilità delle istituzioni

- **B** **REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**
del 13 novembre 2007
sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del
regolamento (CE) n. 726/2004
(Testo rilevante ai fini del SEE)
(GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121)

Modificato da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► <u>M1</u>	Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010	L 348	1	31.12.2010

Rettificato da:

- **C1** Rettifica, GU L 87 del 31.3.2009, pag. 174 (1394/2007)



**REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO
EUROPEO E DEL CONSIGLIO**

del 13 novembre 2007

**sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva
2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo ⁽¹⁾,

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato ⁽²⁾,

considerando quanto segue:

- (1) I recenti progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare hanno comportato lo sviluppo di terapie avanzate, quali la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l'ingegneria tissutale. Questo settore emergente della biomedicina offre nuove opportunità per il trattamento di malattie o disfunzioni del corpo umano.
- (2) I prodotti per terapie avanzate, ove siano presentati come atti a trattare o a prevenire malattie negli esseri umani o possano essere utilizzati o somministrati ad esseri umani al fine di ristabilire, correggere o modificare funzioni fisiologiche con un'azione principalmente farmacologica, immunologica o metabolica, rappresentano medicinali biologici ai sensi dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽³⁾, in combinato disposto con l'articolo 1, punto 2, della stessa. Di conseguenza, lo scopo principale delle norme relative alla loro produzione, distribuzione ed utilizzazione deve essere quello di tutelare la salute pubblica.

⁽¹⁾ GU C 309 del 16.12.2006, pag. 15.

⁽²⁾ Parere del Parlamento europeo del 25 aprile 2007 (non ancora pubblicato nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 30 ottobre 2007.

⁽³⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67. Direttiva modificata da ultimo dal regolamento (CE) n. 1901/2006 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

▼B

- (3) Per motivi di chiarezza, i prodotti terapeutici complessi richiedono precise definizioni giuridiche. Nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE figurano le definizioni dei medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica, mentre rimane da fissare la definizione giuridica dei prodotti di ingegneria tissutale. Nel caso in cui i prodotti si basino su cellule o tessuti vitali, l'azione farmacologica, immunologica o metabolica dovrebbe essere considerata quale modo principale d'azione. Dovrebbe essere anche chiarito che i prodotti che non rispettano la definizione di medicinale, quali i prodotti fatti esclusivamente di materiali non vitali che agiscono principalmente con un meccanismo fisico, non possono per definizione rappresentare medicinali per terapie avanzate.
- (4) Conformemente alla direttiva 2001/83/CE e alle direttive sui dispositivi medici, la base per decidere quale disciplina normativa sia applicabile a combinazioni di medicinali e dispositivi medici è il modo principale d'azione del prodotto combinato. Tuttavia, la complessità dei medicinali combinati per terapie avanzate contenenti cellule o tessuti vitali richiede un approccio specifico. Per questi prodotti, qualunque sia il ruolo del dispositivo medico, l'azione farmacologica, immunologica o metabolica di tali cellule o tessuti dovrebbe essere considerata il modo principale d'azione del prodotto di combinazione. Detti prodotti combinati dovrebbero essere sempre disciplinati nel quadro del presente regolamento.
- (5) A motivo della novità, della complessità e della specificità tecnica dei medicinali per terapie avanzate, per garantire la libera circolazione di tali prodotti nella Comunità nonché l'efficace funzionamento del mercato interno nel settore della biotecnologia occorre elaborare norme su misura e armonizzate.
- (6) Il presente regolamento è una *lex specialis*, che introduce disposizioni aggiuntive rispetto a quanto stabilito nella direttiva 2001/83/CE. Ambito di applicazione del presente regolamento dovrebbe essere la disciplina dei medicinali per terapie avanzate che sono destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale, conformemente all'ambito di applicazione generale della legislazione comunitaria in materia farmaceutica di cui al titolo II della direttiva 2001/83/CE. Dovrebbero essere esclusi dall'ambito di applicazione del presente regolamento i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente, assicurando al tempo stesso che non siano violate le pertinenti norme comunitarie relative alla qualità e alla sicurezza.
- (7) La regolamentazione dei medicinali per terapie avanzate a livello comunitario non dovrebbe interferire con le decisioni adottate dagli Stati membri circa l'opportunità di autorizzare questo o quel tipo di cellule umane, ad esempio cellule staminali embrionali o cellule animali. Non dovrebbe inoltre incidere sull'applicazione della legislazione nazionale che proibisce o limita la vendita, la fornitura o l'utilizzazione di medicinali contenenti, consistenti in o derivati da tali cellule.

▼B

- (8) Il presente regolamento rispetta i diritti fondamentali e osserva i principi figuranti nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea e tiene inoltre conto della convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti e della dignità umani nei confronti dell'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti umani e biomedicina.
- (9) Tutti gli altri moderni medicinali biotecnologici attualmente regolamentati a livello comunitario sono già soggetti ad una procedura centralizzata di autorizzazione, che prevede un'unica valutazione scientifica della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del prodotto, effettuata conformemente alle norme più elevate da parte dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario⁽¹⁾ (di seguito «l'Agenzia»). Onde far fronte alla penuria di competenze nella Comunità, garantire un elevato livello di valutazione scientifica di tali medicinali nella Comunità, conservare la fiducia dei pazienti e dei professionisti medici nella valutazione e facilitare l'accesso al mercato comunitario di tali tecnologie innovative, detta procedura dovrebbe essere obbligatoria anche per i medicinali per terapie avanzate.
- (10) La valutazione di medicinali per terapie avanzate richiede spesso competenze molto specifiche, che esulano dal settore farmaceutico tradizionale e riguardano aree confinanti con altri settori, quali la biotecnologia o i dispositivi medici. Per tale motivo è opportuno istituire, in seno all'Agenzia, un comitato per le terapie avanzate, che dovrebbe essere incaricato di elaborare un progetto di parere sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia di ciascun medicinale per terapia avanzata da sottoporre all'approvazione definitiva del comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia. Inoltre, il comitato per le terapie avanzate dovrebbe essere consultato per la valutazione di qualsiasi altro medicinale che richieda una consulenza specifica rientrante nella sua sfera di competenza.
- (11) Il comitato per le terapie avanzate dovrebbe riunire tutte le migliori conoscenze nel campo dei medicinali per terapie avanzate nella Comunità. La composizione del comitato per terapie avanzate dovrebbe garantire un'adeguata copertura dei settori scientifici connessi con le terapie avanzate, inclusi terapia genica, terapia cellulare, ingegneria tissutale, dispositivi medici, farmacovigilanza ed etica. Anche le associazioni di pazienti e i medici con un'esperienza scientifica nel settore dei medicinali per terapie avanzate dovrebbero essere rappresentati.

⁽¹⁾ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 1901/2006.

▼B

- (12) Per garantire la coerenza scientifica e l'efficacia del sistema, l'Agenzia dovrebbe provvedere al coordinamento tra il comitato per le terapie avanzate e gli altri suoi comitati, gruppi consultivi e gruppi di lavoro, in particolare il comitato per i medicinali per uso umano, il comitato per i medicinali orfani e il gruppo di lavoro per la consulenza scientifica.
- (13) I medicinali per terapie avanzate dovrebbero essere soggetti agli stessi principi normativi degli altri tipi di medicinali biotecnologici. Tuttavia, le prescrizioni tecniche, in particolare il tipo e la quantità di dati di qualità, nonché di dati preclinici e clinici necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto, possono essere altamente specifiche. Mentre tali prescrizioni figurano già nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE per i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica, per i prodotti di ingegneria tissutale devono essere ancora fissate. A tal fine occorre una procedura caratterizzata da una flessibilità sufficiente in modo da tener conto facilmente della rapida evoluzione della scienza e della tecnologia.
- (14) La direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹⁾ stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule e tessuti umani. Il presente regolamento non dovrebbe derogare ai principi fondamentali fissati nella direttiva 2004/23/CE, ma integrarli con prescrizioni supplementari, se del caso. Ove i medicinali per terapie avanzate contengano cellule o tessuti umani, la direttiva 2004/23/CE dovrebbe applicarsi unicamente per quanto riguarda la donazione, l'approvvigionamento e il controllo, in quanto gli altri aspetti sono contemplati dal presente regolamento.
- (15) Per quanto riguarda la donazione di cellule o tessuti umani, dovrebbero essere rispettati principi quali l'anonimato del donatore e del ricevente, l'altruismo del donatore e la solidarietà fra donatore e ricevente. In via di principio, le cellule o i tessuti umani contenuti nei medicinali per terapie avanzate dovrebbero provenire da donazioni volontarie e gratuite. Gli Stati membri dovrebbero essere sollecitati ad adottare tutte le misure necessarie per incoraggiare un forte contributo del settore pubblico e del settore non lucrativo per quanto concerne l'approvvigionamento di cellule o tessuti umani, in quanto le donazioni volontarie e gratuite di cellule e tessuti possono contribuire a garantire elevati livelli di sicurezza per le cellule e i tessuti e, di conseguenza, di tutela della salute umana.

(¹) GU L 102 del 7.4.2004, pag. 48.

▼B

- (16) Le prove cliniche per medicinali per terapie avanzate dovrebbero essere svolte conformemente ai principi fondamentali e alle prescrizioni etiche di cui alla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano ⁽¹⁾. Tuttavia, la direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali ⁽²⁾, dovrebbe essere adeguata fissando norme concepite appositamente al fine di tener pienamente conto delle caratteristiche tecniche specifiche dei medicinali per terapie avanzate.
- (17) La fabbricazione di medicinali per terapie avanzate dovrebbe essere conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione fissati nella direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione ⁽³⁾, e adattata, se del caso, per rispecchiare la natura specifica di tali prodotti. Occorrerebbe inoltre elaborare linee guida specifiche per i medicinali per terapie avanzate, in modo da rispecchiare in modo adeguato la natura particolare del loro processo di fabbricazione.
- (18) I medicinali per terapie avanzate possono includere dispositivi medici o dispositivi medici impiantabili attivi. Tali dispositivi dovrebbero soddisfare i requisiti essenziali di cui, rispettivamente, alla direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici ⁽⁴⁾, e alla direttiva 90/385/CEE del Consiglio, del 20 giugno 1990, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi ⁽⁵⁾, al fine di garantire un adeguato livello di qualità e di sicurezza. Nella valutazione dei medicinali combinati per terapie avanzate effettuata a norma del presente regolamento, l'Agenzia dovrebbe riconoscere i risultati della valutazione della parte costituita da dispositivi medici o da dispositivi medici impiantabili attivi effettuata da un organismo notificato conformemente alle direttive di cui sopra.
- (19) Le disposizioni della direttiva 2001/83/CE in materia di riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo dovrebbero essere adeguate alle specificità tecniche dei medicinali per terapie avanzate elaborando norme specifiche su tali prodotti. Tali norme dovrebbero rispettare pienamente il diritto del paziente di conoscere l'origine delle cellule o dei tessuti utilizzati nella preparazione dei medicinali per terapie avanzate, pur nel rispetto dell'anonimato del donatore.

⁽¹⁾ GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34. Direttiva modificata dal regolamento (CE) n. 1901/2006.

⁽²⁾ GU L 91 del 9.4.2005, pag. 13.

⁽³⁾ GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22.

⁽⁴⁾ GU L 169 del 12.7.1993, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2007/47/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 247 del 21.9.2007, pag. 21).

⁽⁵⁾ GU L 189 del 20.7.1990, pag. 17. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2007/47/CE.

▼B

- (20) Il controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse costituisce un aspetto fondamentale della regolamentazione dei medicinali per terapie avanzate. Il richiedente dovrebbe quindi specificare, nella sua domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, se siano previste misure per garantire tale controllo, precisando, in caso affermativo, di quali misure si tratta. Ove giustificato da motivi di salute pubblica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere inoltre tenuto a istituire un sistema adeguato di gestione del rischio per far fronte ai rischi collegati ai medicinali per terapie avanzate.
- (21) L'applicazione del presente regolamento richiede la definizione di linee guida che devono essere elaborate dall'Agenzia o dalla Commissione. Si dovrebbe procedere a una consultazione aperta con tutte le parti interessate, in particolare le autorità degli Stati membri e l'industria, al fine di consentire una condivisione delle limitate competenze specialistiche in questo settore e di garantire la proporzionalità. Le linee guida sulla buona pratica clinica e sulle buone prassi di fabbricazione dovrebbero essere definite il più rapidamente possibile, preferibilmente durante il primo anno successivo all'entrata in vigore del presente regolamento e prima della sua data d'applicazione.
- (22) Un sistema che consenta una completa tracciabilità del paziente, del prodotto e dei suoi materiali di partenza è essenziale per controllare la sicurezza dei medicinali per terapie avanzate. L'istituzione e la gestione di tale sistema dovrebbero avvenire in modo da garantire la coerenza e la compatibilità con i requisiti di tracciabilità previsti dalla direttiva 2004/23/CE, per quanto riguarda le cellule e i tessuti umani e dalla direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti ⁽¹⁾. Il sistema di tracciabilità dovrebbe altresì rispettare le disposizioni della direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati ⁽²⁾.
- (23) Dato che in questo settore la scienza è in rapida evoluzione, le imprese che sviluppano medicinali per terapie avanzate dovrebbero avere la possibilità di chiedere pareri scientifici all'Agenzia, anche per quanto riguarda le attività successive all'autorizzazione. A titolo di incentivo, nel caso delle piccole e medie imprese sarebbe opportuno mantenere al minimo i diritti spettanti per tali consulenze scientifiche, riducendoli anche per gli altri richiedenti.
- (24) L'Agenzia dovrebbe essere autorizzata a formulare raccomandazioni scientifiche riguardo alla conformità di un determinato prodotto a base di geni, di cellule o di tessuti ai criteri scientifici che definiscono i medicinali per terapie avanzate in modo da affrontare, il più presto possibile, questioni al confine con altri settori, quali quello cosmetico o dei dispositivi medici, che potrebbero sorgere con l'evolversi della scienza. Date le competenze specialistiche uniche di cui dispone, il comitato per le terapie avanzate dovrebbe svolgere un ruolo di primo piano nel fornire consulenza in materia.

⁽¹⁾ GU L 33 dell'8.2.2003, pag. 30.

⁽²⁾ GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31. Direttiva modificata dal regolamento (CE) n. 1882/2003 (GU L 284 del 31.10.2003, pag. 1).

▼B

- (25) Gli studi necessari per dimostrare la qualità e la sicurezza non clinica dei medicinali per terapie avanzate sono spesso svolti da piccole e medie imprese. Al fine di stimolare l'effettuazione di tali studi, si dovrebbe istituire un sistema di valutazione e di certificazione dei dati risultanti da parte dell'Agenzia, indipendentemente da qualsiasi domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Anche se la certificazione non sarebbe giuridicamente vincolante, il sistema dovrebbe altresì mirare ad agevolare la valutazione di qualsiasi successiva domanda di autorizzazione di prove cliniche o di autorizzazione all'immissione in commercio basata sugli stessi dati.
- (26) Al fine di tener conto degli sviluppi scientifici e tecnici, la Commissione dovrebbe essere autorizzata ad adottare qualsiasi modifica necessaria in merito alle prescrizioni tecniche applicabili alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per terapie avanzate, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglio illustrativo. La Commissione dovrebbe garantire che siano messe senza indugio a disposizione delle parti interessate informazioni rilevanti sulle misure previste.
- (27) Occorre prevedere disposizioni riguardo all'elaborazione di una relazione sull'attuazione del presente regolamento alla luce dell'esperienza acquisita, con particolare attenzione ai vari tipi di medicinali per terapie avanzate autorizzati.
- (28) Si è tenuto conto dei pareri del comitato scientifico dei medicinali e dei dispositivi medici, per quanto riguarda l'ingegneria dei tessuti, e del gruppo europeo per l'etica delle scienze e delle nuove tecnologie, nonché dell'esperienza internazionale acquisita in questo settore.
- (29) Le misure necessarie per l'attuazione del presente regolamento sono adottate secondo la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione ⁽¹⁾.
- (30) In particolare, la Commissione ha il potere di adottare modifiche agli allegati da I a IV del presente regolamento e all'allegato I della direttiva 2001/83/CE. Tali misure, di portata generale e intese a modificare elementi non essenziali del presente regolamento e della direttiva 2001/83/CE, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 5 *bis* della decisione 1999/468/CE. Tali misure sono essenziali per il corretto funzionamento dell'intero quadro regolamentare ed è pertanto opportuno che siano adottate quanto prima.
- (31) Di conseguenza occorre modificare la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

⁽¹⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23. Decisione modificata dalla decisione 2006/512/CE (GU L 200 del 22.7.2006, pag. 11).



CAPO 1

OGGETTO E DEFINIZIONI

*Articolo 1***Oggetto**

Il presente regolamento fissa le norme specifiche riguardanti l'autorizzazione, la supervisione e la farmacovigilanza dei medicinali per terapie avanzate.

*Articolo 2***Definizioni**

1. Oltre alle definizioni di cui all'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 3, lettere da a) a l) e da o) a q), della direttiva 2004/23/CE, ai fini del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni.

a) Per «medicinale per terapia avanzata» si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano:

- medicinali di terapia genica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE,
- medicinali di terapia cellulare somatica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE,
- prodotti di ingegneria tissutale quali definiti al punto b).

b) Per «prodotto di ingegneria tissutale» si intende un prodotto che:

- contiene o consiste di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale, e
- è presentato come avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine.

Un prodotto di ingegneria tissutale può contenere cellule o tessuti di origine umana o animale, o entrambe. Le cellule o i tessuti possono essere vitali o non vitali. Il prodotto può anche contenere sostanze supplementari, quali prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, supporti o matrici.

Sono esclusi dalla presente definizione i prodotti che contengono o consistono esclusivamente di cellule e/o tessuti umani o animali non vitali, che non contengono cellule o tessuti vitali e che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica, o metabolica.

c) Cellule o tessuti sono considerati «di ingegneria tissutale» se soddisfano almeno una delle seguenti condizioni:

- le cellule o i tessuti sono stati sottoposti ad una rilevante manipolazione così da ottenere caratteristiche biologiche, funzioni fisiologiche e proprietà strutturali pertinenti alle finalità di rigenerazione, riparazione o sostituzione. Non si considerano come manipolazioni rilevanti, in particolare, le manipolazioni elencate all'allegato I,

▼B

- le cellule o i tessuti non sono destinati ad essere utilizzati per la stessa/le stesse funzioni essenziali nel beneficiario e nel donatore.
- d) Per «medicinali per terapie avanzate combinate» si intendono medicinali per terapie avanzate che soddisfano le seguenti condizioni:
- devono contenere, come parte integrante del prodotto, uno o più dispositivi medici ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 93/42/CEE o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera c), della direttiva 90/385/CEE, e
 - la loro parte cellulare o tessutale deve contenere cellule o tessuti vitali, o
 - la loro parte cellulare o tessutale che contiene cellule o tessuti non vitali deve essere capace di agire sul corpo umano con un'azione che possa considerarsi primaria rispetto a quella dei dispositivi in questione.
2. Qualora un prodotto contenga cellule o tessuti vitali, l'azione farmacologica, immunologica o metabolica di tali cellule o tessuti è considerata come modo principale d'azione del prodotto.
3. Un medicinale per terapia avanzata contenente cellule o tessuti sia autologhi (provenienti dal paziente stesso) sia allogeni (provenienti da un altro essere umano) è considerato destinato ad uso allogeno.
4. Un prodotto che rientri eventualmente nella definizione di prodotto dell'ingegneria tessutale e in quella di medicinale di terapia cellulare somatica è considerato quale prodotto di ingegneria tessutale.
5. Un prodotto che rientri eventualmente nella definizione di:
- medicinale di terapia cellulare somatica o di prodotto di ingegneria tessutale, e
 - medicinale di terapia genica,
- è considerato un medicinale di terapia genica.

CAPO 2

PRESCRIZIONI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO*Articolo 3***Donazione, approvvigionamento e controlli**

Ove il medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, la donazione, l'approvvigionamento e i controlli di tali cellule o tessuti si svolgono conformemente alla direttiva 2004/23/CE.

*Articolo 4***Prove cliniche**

1. Ai prodotti di ingegneria tessutale si applicano le norme di cui all'articolo 6, paragrafo 7, e all'articolo 9, paragrafi 4 e 6, della direttiva 2001/20/CE per quanto riguarda i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica.
2. Previa consultazione dell'Agenzia, la Commissione elabora linee guida dettagliate sulla buona pratica clinica propria dei medicinali per terapie avanzate.

▼B*Articolo 5***Buone prassi di fabbricazione**

Previa consultazione dell'Agenzia, la Commissione elabora linee guida consone ai principi delle buone prassi di fabbricazione e proprie dei medicinali per terapie avanzate.

*Articolo 6***Aspetti specifici dei dispositivi medici**

1. Un dispositivo medico che formi parte di un medicinale per terapia avanzata combinata soddisfa i requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE.

2. Un dispositivo medico impiantabile attivo che formi parte di un medicinale per terapia avanzata combinata soddisfa i requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 90/385/CEE.

*Articolo 7***Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi**

Oltre alle prescrizioni di cui all'articolo 6, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004, le domande di autorizzazione per medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici sono corredate di una descrizione delle caratteristiche fisiche e dell'azione esplicata dal prodotto e di una descrizione dei metodi di progettazione del prodotto, conformemente all'allegato I della direttiva 2001/83/CE.

CAPO 3

PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO*Articolo 8***Procedura di valutazione**

1. Il comitato per i medicinali per uso umano consulta il comitato per le terapie avanzate circa le valutazioni scientifiche di medicinali per terapie avanzate necessarie per formulare i pareri scientifici di cui all'articolo 5, paragrafi 2 e 3, del regolamento (CE) n. 726/2004. Il comitato per le terapie avanzate viene altresì consultato in caso di riesame del parere a titolo dell'articolo 9, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Nell'elaborare un progetto di parere da sottoporre all'approvazione definitiva del comitato per i medicinali per uso umano, il comitato per le terapie avanzate si sforza di pervenire ad un consenso scientifico. Ove non risulti possibile raggiungere tale consenso, il comitato per le terapie avanzate adotta la posizione della maggioranza dei suoi membri. Il progetto di parere riporta le posizioni dissenzienti e le relative motivazioni.

▼B

3. Il progetto di parere formulato dal comitato per le terapie avanzate a titolo del paragrafo 1 viene trasmesso tempestivamente al presidente del comitato per i medicinali per uso umano, in modo da rispettare i termini di cui all'articolo 6, paragrafo 3, o all'articolo 9, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.

4. Ove il parere scientifico su un medicinale per terapia avanzata formulato dal comitato per i medicinali per uso umano ai sensi dell'articolo 5, paragrafi 2 e 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 non sia conforme al progetto di parere del comitato per le terapie avanzate, il comitato per i medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione particolareggiata dei motivi scientifici che hanno comportato le divergenze.

5. L'Agenzia fissa procedure specifiche per l'applicazione dei paragrafi da 1 a 4.

*Articolo 9***Medicinali combinati per terapie avanzate**

1. In caso di medicinali combinati per terapie avanzate, l'Agenzia effettua la valutazione finale del prodotto nel suo complesso.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale combinato per terapia avanzata comprende le prove della sua conformità con i requisiti essenziali di cui all'articolo 6.

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale combinato per terapia avanzata comprende, se disponibili, i risultati della valutazione della parte costituita dal dispositivo medico o dal dispositivo medico impiantabile attivo effettuata da un organismo notificato conformemente alla direttiva 93/42/CEE o alla direttiva 90/385/CEE.

L'Agenzia riconosce i risultati di tale valutazione nella propria valutazione del medicinale in questione.

L'Agenzia può eventualmente chiedere all'organismo notificato interessato di trasmettere qualsiasi informazione relativa ai risultati della sua valutazione. L'organismo notificato trasmette le informazioni entro un mese.

Se la domanda non comprende i risultati della valutazione, l'Agenzia può chiedere a un organismo notificato, individuato d'intesa con il richiedente, un parere sulla conformità della parte «dispositivo» con l'allegato I della direttiva 93/42/CEE o con l'allegato 1 della direttiva 90/385/CEE, a meno che il comitato per le terapie avanzate, consigliato dai suoi esperti in materia di dispositivi medici, decida che non è necessario coinvolgere un organismo notificato.

CAPO 4

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO***Articolo 10***Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

In deroga all'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE, il riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medicinali per terapie avanzate contiene le informazioni figuranti nell'allegato II del presente regolamento, nell'ordine ivi indicato.

▼B*Articolo 11***Etichettatura dell'imballaggio esterno/del confezionamento primario**

In deroga all'articolo 54 e all'articolo 55, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, i particolari di cui all'allegato III del presente regolamento figurano sull'imballaggio esterno dei medicinali per terapie avanzate o, qualora non vi sia imballaggio esterno, sul confezionamento primario.

*Articolo 12***Confezionamento primario speciale**

Oltre ai particolari di cui all'articolo 55, paragrafi 2 e 3, della direttiva 2001/83/CE, i confezionamenti primari per i medicinali per terapie avanzate contengono i particolari seguenti:

- a) i codici unici della donazione e del prodotto, conformemente all'articolo 8, paragrafo 2, della direttiva 2004/23/CE;
- b) in caso di medicinali per terapie avanzate per uso autologo, l'identificazione unica del paziente e la dicitura «Unicamente per uso autologo».

*Articolo 13***Foglio illustrativo**

1. In deroga all'articolo 59, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, il foglio illustrativo per un medicinale per terapia avanzata è redatto in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto e include le informazioni di cui all'allegato IV del presente regolamento, nell'ordine ivi indicato.

2. Il foglio illustrativo deve rispecchiare i risultati delle consultazioni con i gruppi destinatari di pazienti in modo da garantire leggibilità, chiarezza e facilità di utilizzazione.

CAPO 5

PRESCRIZIONI SUCCESSIVE ALL'AUTORIZZAZIONE*Articolo 14***Controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse e gestione del rischio successivamente all'autorizzazione**

1. Oltre ai requisiti di farmacovigilanza di cui agli articoli da 21 a 29 del regolamento (CE) n. 726/2004, nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio il richiedente descrive nei dettagli le misure previste per garantire il controllo dell'efficacia dei medicinali per terapie avanzate e delle reazioni avverse.

2. In particolari casi problematici, su parere dell'Agenzia la Commissione chiede che, come parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio, venga attuato un sistema di gestione del rischio destinato ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai medicinali per terapie avanzate, inclusa una valutazione dell'efficienza del sistema, oppure che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio svolga studi specifici successivamente all'immissione in commercio da sottoporre all'Agenzia per riesame.

▼B

Inoltre, l'Agenzia può chiedere la trasmissione di relazioni supplementari circa la valutazione dell'efficienza del sistema di gestione del rischio e i risultati degli studi effettuati.

La valutazione dell'efficienza del sistema di gestione del rischio e i risultati degli studi effettuati sono inclusi nelle relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 24, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004.

3. L'Agenzia informa immediatamente la Commissione circa il non rispetto, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle prescrizioni di cui al paragrafo 2.

4. L'Agenzia elabora linee guida dettagliate sull'applicazione dei paragrafi 1, 2 e 3.

5. Qualora si verificano gravi eventi avversi o gravi reazioni avverse in relazione a un medicinale combinato per terapia avanzata, l'Agenzia ne informa le rispettive autorità nazionali competenti responsabili dell'applicazione delle direttive 90/385/CEE, 93/42/CEE e 2004/23/CE.

*Articolo 15***Tracciabilità**

1. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per terapia avanzata istituisce e gestisce un sistema che garantisca la tracciabilità del prodotto individuale, dei materiali di partenza e delle materie prime, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule o i tessuti, attraverso l'origine, la fabbricazione, l'imballaggio, il magazzinaggio, il trasporto e la consegna all'ospedale, all'istituto o all'ambulatorio privato in cui il prodotto è utilizzato.

2. L'ospedale, l'istituto o l'ambulatorio privato in cui il prodotto di terapia avanzata è utilizzato istituisce e gestisce un sistema per la tracciabilità del paziente e del prodotto. Tale sistema contiene particolari sufficienti a consentire il collegamento di ogni prodotto al paziente che l'ha ricevuto e viceversa.

3. Ove un medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al pari dell'ospedale, dell'istituto o dell'ambulatorio privato in cui il prodotto viene utilizzato, garantisce che il sistema di tracciabilità allestito conformemente ai paragrafi 1 e 2 del presente articolo sia complementare e compatibile con le prescrizioni di cui agli articoli 8 e 14 della direttiva 2004/23/CE relativamente a cellule e tessuti umani diversi dalle cellule ematiche e agli articoli 14 e 24 della direttiva 2002/98/CE relativamente alle cellule ematiche di origine umana.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conserva i dati di cui al paragrafo 1 per un minimo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto oppure per un periodo più lungo ove richiesto dalla Commissione come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

5. In caso di fallimento o di liquidazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ove l'autorizzazione all'immissione in commercio non sia trasferita ad un'altra persona giuridica, i dati di cui al paragrafo 1 sono trasferiti all'Agenzia.

▼B

6. In caso di sospensione, revoca o ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio permane soggetto agli obblighi di cui ai paragrafi 1, 3 e 4.

7. La Commissione elabora linee guida dettagliate quanto all'applicazione dei paragrafi da 1 a 6, in particolare circa il tipo e la quantità di dati di cui al paragrafo 1.

CAPO 6

INCENTIVI*Articolo 16***Consulenza scientifica**

1. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può chiedere all'Agenzia consulenza in materia di progettazione e di attuazione della farmacovigilanza e del sistema di gestione del rischio di cui all'articolo 14.

2. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, concernente i diritti spettanti all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ⁽¹⁾, è applicato uno sconto, del 90 % per le piccole e medie imprese e del 65 % per gli altri richiedenti, sui diritti per consulenze scientifiche spettanti all'Agenzia per ogni consulenza in materia di prodotti medicinali per terapie avanzate ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo e dell'articolo 57, paragrafo 1, lettera n), del regolamento (CE) n. 726/2004.

*Articolo 17***Raccomandazione scientifica circa la classificazione delle terapie avanzate**

1. Il richiedente che sviluppi un prodotto basato su geni, cellule o tessuti può chiedere una raccomandazione scientifica dell'Agenzia al fine di determinare se il prodotto in questione rientri, a livello scientifico, nella definizione di medicinale per terapia avanzata. Dopo aver consultato la Commissione, l'Agenzia fornisce tale raccomandazione entro 60 giorni dal ricevimento della richiesta.

2. Previa eliminazione di tutte le informazioni di natura commerciale riservata, l'Agenzia pubblica sintesi delle raccomandazioni fornite conformemente al paragrafo 1.

*Articolo 18***Certificazione dei dati della qualità e dei dati non clinici**

Le piccole e medie imprese che sviluppino un medicinale per terapia avanzata possono trasmettere all'Agenzia, per valutazione scientifica e certificazione, tutti i pertinenti dati di qualità e, se disponibili, i dati non clinici richiesti in conformità dell'allegato I, moduli 3 e 4, della direttiva 2001/83/CE.

⁽¹⁾ GU L 35 del 15.2.1995, pag. 1. Regolamento modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 1905/2005 (GU L 304 del 23.11.2005, pag. 1).

▼B

La Commissione fissa prescrizioni per la valutazione e la certificazione di tali dati secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 26, paragrafo 2.

*Articolo 19***Riduzione dei diritti relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio**

1. In deroga al regolamento (CE) n. 297/95, i diritti relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio sono ridotti del 50 % se il richiedente è un ospedale o una piccola o media impresa e può dimostrare che il medicinale per terapia avanzata in questione riveste nella Comunità un particolare interesse per la salute pubblica.
2. Il paragrafo 1 si applica altresì ai diritti relativi alle attività svolte dall'Agenzia successivamente all'autorizzazione nel corso del primo anno successivo alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per terapie avanzate.
3. I paragrafi 1 e 2 si applicano durante i periodi transitori di cui all'articolo 29.

CAPO 7

COMITATO PER TERAPIE AVANZATE*Articolo 20***Comitato per le terapie avanzate**

1. In seno all'Agenzia è istituito un comitato per le terapie avanzate.
2. Fatte salve disposizioni contrarie nel presente regolamento, al comitato per le terapie avanzate si applica il regolamento (CE) n. 726/2004.

▼M1

3. Il direttore esecutivo dell'agenzia è responsabile dell'adeguato coordinamento tra il comitato per le terapie avanzate e gli altri comitati dell'agenzia, in particolare il comitato per i medicinali per uso umano, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e il comitato per i medicinali orfani, i relativi gruppi di lavoro e altri gruppi scientifici consultivi.

▼B*Articolo 21***Composizione del comitato per le terapie avanzate**

1. Il comitato per le terapie avanzate si compone dei seguenti membri:
 - a) cinque membri o cinque membri cooptati del comitato per i medicinali per uso umano provenienti da cinque Stati membri, con supplenti proposti dal loro rispettivo Stato membro o, nel caso di membri cooptati del comitato per i medicinali per uso umano, indicati da quest'ultimo sulla base del parere del corrispondente membro cooptato. Tali cinque membri con i relativi supplenti sono designati dal comitato per i medicinali per uso umano;

▼B

- b) un membro e un supplente designati da ogni Stato membro la cui competente autorità nazionale non sia rappresentata tra i membri e i supplenti designati dal comitato per i medicinali per uso umano;
- c) due membri e due supplenti designati dalla Commissione, a seguito di richiesta pubblica di manifestazione di interesse e previa consultazione del Parlamento europeo, in rappresentanza della professione medica;
- d) due membri e due supplenti designati dalla Commissione, a seguito di richiesta pubblica di manifestazione di interesse e previa consultazione del Parlamento europeo, in rappresentanza delle associazioni di pazienti.

I supplenti rappresentano e votano per conto dei membri in loro assenza.

2. Tutti i membri del comitato per le terapie avanzate vengono scelti in base alle loro qualifiche o esperienze scientifiche in materia di medicinali per terapie avanzate. Ai fini del paragrafo 1, lettera b), sotto il coordinamento del direttore esecutivo dell'Agenzia gli Stati membri cooperano affinché la composizione finale del comitato per le terapie avanzate rappresenti adeguatamente e in modo equilibrato i settori scientifici interessati dalle terapie avanzate, inclusi dispositivi medici, ingegneria tessutale, terapia genica, terapia cellulare, biotecnologia, chirurgia, farmacovigilanza, gestione del rischio ed etica.

Almeno due membri e due supplenti del comitato per le terapie avanzate possiedono competenze scientifiche in materia di dispositivi medici.

3. I membri del comitato per le terapie avanzate vengono designati per un periodo rinnovabile di tre anni. Alle riunioni del comitato per le terapie avanzate possono essere accompagnati da esperti.

4. Il comitato per le terapie avanzate elegge il proprio presidente tra i suoi membri per un mandato di tre anni, rinnovabile una sola volta.

5. L'Agenzia rende pubblici i nominativi e le qualifiche scientifiche di tutti i membri, in particolare sul proprio sito Internet.

Articolo 22

Conflitti di interesse

Oltre ai requisiti stabiliti all'articolo 63 del regolamento (CE) n. 726/2004, i membri del comitato per le terapie avanzate e i loro supplenti non hanno, nel settore della biotecnologia e dei dispositivi medici, interessi finanziari o di altro genere che potrebbero pregiudicare la loro imparzialità. Eventuali interessi indiretti connessi con tali settori sono dichiarati nel registro di cui all'articolo 63, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.

▼B*Articolo 23***Compiti del comitato per le terapie avanzate**

Il comitato per le terapie avanzate ha i seguenti compiti:

- a) formulare un progetto di parere su qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale per terapia avanzata da sottoporre all'approvazione finale del comitato per i medicinali per uso umano e fornire consulenza a quest'ultimo circa qualsiasi dato derivante dallo sviluppo di tale medicinale;
- b) fornire consulenza, a norma dell'articolo 17, ai fini di stabilire se un prodotto rientri nella definizione di medicinale per terapia avanzata;
- c) su richiesta del comitato per i medicinali per uso umano, fornire consulenza su qualsiasi medicinale che eventualmente richieda, per la valutazione della sua qualità, sicurezza o efficacia, competenze in uno dei settori scientifici di cui all'articolo 21, paragrafo 2;
- d) fornire consulenza su ogni aspetto connesso ai medicinali per terapie avanzate su richiesta del direttore esecutivo dell'Agenzia o della Commissione;
- e) fornire assistenza sul piano scientifico per l'elaborazione di qualsiasi documento connesso al raggiungimento degli obiettivi del presente regolamento;
- f) su richiesta della Commissione, fornire competenza scientifica e consulenza su qualsiasi iniziativa comunitaria connessa allo sviluppo di terapie e medicinali innovativi che richieda competenze in uno dei settori scientifici di cui all'articolo 21, paragrafo 2;
- g) contribuire alle procedure di consulenza scientifica di cui all'articolo 16 del presente regolamento e all'articolo 57, paragrafo 1, lettera n), del regolamento (CE) n. 726/2004.

CAPO 8

DISPOSIZIONI GENERALI E FINALI*Articolo 24***Adeguamento degli allegati**

Previa consultazione dell'Agenzia e secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 26, paragrafo 3, la Commissione modifica gli allegati da I a IV al fine di adeguarli all'evoluzione scientifica e tecnica.

*Articolo 25***Relazione e revisione**

Entro il 30 dicembre 2012 la Commissione pubblica una relazione generale sull'applicazione del presente regolamento, con informazioni approfondite circa i vari tipi di medicinali per terapie avanzate autorizzati nel quadro del presente regolamento.

▼B

In tale relazione la Commissione valuta le ripercussioni del progresso tecnico sull'applicazione del presente regolamento. Essa riesamina altresì l'ambito di applicazione del presente regolamento, incluso in particolare il quadro normativo per i medicinali per terapie avanzate combinate.

*Articolo 26***Procedura di comitato**

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito a titolo dell'articolo 121, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il termine di cui all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

3. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano l'articolo 5 *bis*, paragrafi da 1 a 4, e l'articolo 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

*Articolo 27***Modifiche al regolamento (CE) n. 726/2004**

Il regolamento (CE) n. 726/2004 è modificato come segue:

1) all'articolo 13, paragrafo 1, primo comma, la prima frase è sostituita dalla seguente:

«Fatto salvo l'articolo 4, paragrafi 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE, l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata ai sensi del presente regolamento è valida in tutta la Comunità.»;

2) l'articolo 56 è modificato come segue:

a) al paragrafo 1 è inserita la seguente lettera:

«d *bis*) dal comitato per le terapie avanzate;»;

b) al paragrafo 2, primo comma, prima frase, i termini «paragrafo 1, lettere da a) a d)» sono sostituiti da «paragrafo 1, lettere da a) a d *bis*)»;

3) l'allegato è modificato come segue:

a) è aggiunto il seguente punto:

«1 *bis*. Medicinali per terapie avanzate, quali definiti all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate (*).

(*) GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121.»;

b) al punto 3, il secondo comma è sostituito dal seguente:

«Dopo il 20 maggio 2008 la Commissione, sentita l'Agenzia, può presentare proposte appropriate intese a modificare il presente punto, sulle quali il Parlamento europeo e il Consiglio decidono in conformità del trattato.»



Articolo 28

Modifiche alla direttiva 2001/83/CE

La direttiva 2001/83/CE è modificata come segue:

1) all'articolo 1 è inserito il seguente punto:

«4 bis) *Medicinale per terapia avanzata:*

un prodotto quale definito all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate (*).

(*) GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121.»;

2) all'articolo 3 è aggiunto il seguente punto:

«7) qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n. 1394/2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità, e utilizzato in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente.

La fabbricazione di questi prodotti è autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro. Gli Stati membri provvedono affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui al presente paragrafo, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (*).

(*) GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 1901/2006 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).»;

3) all'articolo 4 è aggiunto il seguente paragrafo:

«5. La presente direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati non ostano all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di cellule umane o animali nonché la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono o derivano da tali cellule per motivi non contemplati dalla legislazione comunitaria sopra indicata. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione. La Commissione raccoglie queste informazioni in un registro accessibile al pubblico.»;

▼C1

4) all'articolo 6, paragrafo 1, il primo comma è sostituito dal seguente:

«Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico (*) e con il regolamento (CE) n. 1394/2007.

(*) GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1.»

▼B*Articolo 29***Periodo transitorio**

1. I medicinali per terapie avanzate, diversi dai prodotti di ingegneria tessutale, che erano già legalmente sul mercato comunitario conformemente alla legislazione nazionale o comunitaria il 30 dicembre 2008 si conformano a detto regolamento entro 30 dicembre 2011.
2. I prodotti di ingegneria tessutale che erano già legalmente sul mercato comunitario conformemente alla legislazione nazionale o comunitaria il 30 dicembre 2008 si conformano a detto regolamento entro 30 dicembre 2012.
3. In deroga all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 297/95, all'Agenzia non spettano diritti per quanto riguarda le domande presentate per l'autorizzazione di medicinali per terapie avanzate di cui ai paragrafi 1 e 2 del presente articolo.

*Articolo 30***Entrata in vigore**

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso è applicabile dal 30 dicembre 2008.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

▼B

ALLEGATO I

Manipolazioni di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera c), primo trattino

- taglio,
- macinazione,
- sagomatura,
- centrifugazione,
- immersione in soluzioni antibiotiche o antimicrobiche,
- sterilizzazione,
- irradiazione,
- separazione, concentrazione o purificazione cellulare,
- filtrazione,
- liofilizzazione,
- congelamento,
- crioconservazione,
- vetrificazione.

▼B*ALLEGATO II***Riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 10**

1. Denominazione del medicinale.
2. Composizione del prodotto:
 - 2.1. descrizione generale del prodotto, se del caso con illustrazioni e immagini esplicative;
 - 2.2. composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e in altre componenti del prodotto, la cui conoscenza è necessaria per una buona utilizzazione, somministrazione o impianto del prodotto. Se il prodotto contiene cellule o tessuti, è fornita una descrizione particolareggiata di tali cellule o tessuti e della loro origine specifica, compresa la specie animale in caso di origine non umana.

Per l'elenco degli eccipienti, cfr. punto 6.1.
3. Forma farmaceutica.
4. Informazioni cliniche:
 - 4.1. indicazioni terapeutiche;
 - 4.2. posologia e istruzioni particolareggiate per l'uso, l'applicazione, l'impianto o la somministrazione ad adulti e, se del caso, a bambini o ad altre categorie particolari della popolazione, eventualmente con illustrazioni e immagini esplicative;
 - 4.3. controindicazioni;
 - 4.4. avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, incluse precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano o impiantano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente;
 - 4.5. interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;
 - 4.6. uso in caso di gravidanza e di allattamento;
 - 4.7. effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine;
 - 4.8. effetti collaterali indesiderati;
 - 4.9. sovradosaggio (sintomi, interventi d'urgenza).
5. Proprietà farmacologiche:
 - 5.1. proprietà farmacodinamiche;
 - 5.2. proprietà farmacocinetiche;
 - 5.3. dati preclinici di sicurezza.
6. Particolari sulla qualità:
 - 6.1. elenco degli eccipienti, compresi i sistemi di conservazione;
 - 6.2. incompatibilità;
 - 6.3. data di scadenza, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario è stato aperto per la prima volta;
 - 6.4. precauzioni speciali per la conservazione;
 - 6.5. natura e contenuto del contenitore e di attrezzature speciali per l'uso, la somministrazione o l'impianto, se necessario con illustrazioni e immagini esplicative;
 - 6.6. precauzioni e istruzioni particolari per la manipolazione e l'eliminazione di un medicinale per terapia avanzata o di residui derivanti da tale prodotto, se del caso, e con illustrazioni e immagini esplicative, se necessario.

▼B

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
10. Data della revisione del testo.

▼B*ALLEGATO III***Etichettatura dell'imballaggio esterno/del confezionamento primario di cui all'articolo 11**

- a) Denominazione del medicinale e, se del caso, pazienti destinatari: bambini, ragazzi o adulti; da includere la denominazione comune internazionale (INN: International Non-proprietary Name) o, se questa non esiste, la denominazione comune.
- b) Descrizione della/delle sostanza/e attiva/e espressa/e in qualità e in quantità e, se il prodotto contiene cellule o tessuti, dicitura «Il prodotto contiene cellule di origine umana/animale [a seconda del caso]» assieme ad una breve descrizione di tali cellule o tessuti e della loro origine specifica, inclusa la specie animale in caso di origine non umana.
- c) Forma farmaceutica e, se del caso, il contenuto in base al peso, volume o numero di dosi del prodotto.
- d) Elenco degli eccipienti, compresi i sistemi di conservazione.
- e) Metodo di utilizzazione, applicazione, somministrazione o impianto e, se necessario, via di somministrazione. Se del caso, fare figurare uno spazio per la descrizione della dose prescritta.
- f) Avvertenza speciale che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
- g) Avvertenza speciale per il medicinale, se necessaria.
- h) Data di scadenza in linguaggio corrente (mese/anno e, se necessario, giorno).
- i) Precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario.
- j) Se del caso, particolari precauzioni per lo smaltimento di medicinali inutilizzati o di residui derivanti da tali medicinali, nonché indicazione di eventuali sistemi adeguati di raccolta esistenti.
- k) Nominativo e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, nominativo del rappresentante designato dal titolare a rappresentarlo.
- l) Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- m) Numero del lotto di fabbricazione e codici unici della donazione e del prodotto di cui all'articolo 8, paragrafo 2, della direttiva 2004/23/CE.
- n) Per medicinali per terapia avanzata ad uso autologo, identificatore unico del paziente e dicitura «Solo per uso autologo».

▼B*ALLEGATO IV***Foglio illustrativo di cui all'articolo 13**

- a) Per l'identificazione del medicinale per terapia avanzata:
- i) denominazione del medicinale per terapia avanzata e, se del caso, indicazione dei pazienti destinatari: bambini, ragazzi o adulti. Deve figurare la denominazione comune;
 - ii) categoria terapeutica o tipo di attività redatti in termini facilmente comprensibili dal paziente;
 - iii) ove il prodotto contenga cellule o tessuti, descrizione di tali cellule o tessuti e loro origine specifica, inclusa la specie animale in caso di origine non umana;
 - iv) ove il prodotto contenga dispositivi medici o dispositivi medici attivi impiantabili, descrizione di tali dispositivi e della loro origine specifica;
- b) indicazioni terapeutiche;
- c) elenco di informazioni necessarie prima di assumere o utilizzare il medicinale, tra cui:
- i) controindicazioni;
 - ii) opportune precauzioni d'uso;
 - iii) forme di interazione con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio, alcool, tabacco, alimenti) potenzialmente in grado di influenzare l'azione del medicinale;
 - iv) avvertenze particolari;
 - v) se del caso, possibili effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine;
 - vi) eccipienti, la cui conoscenza sia rilevante per l'uso sicuro ed efficace del medicinale e che rientrano nelle linee guida dettagliate pubblicate a norma dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE.
- L'elenco deve altresì tener conto della situazione particolare di determinate categorie di utenti (tra cui bambini, donne incinte o che allattano, anziani, pazienti con quadri clinici specifici);
- d) istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto; in particolare:
- i) posologia;
 - ii) modo di utilizzazione, applicazione, somministrazione o impianto e, se necessario, via di somministrazione;
- e, se del caso, in relazione alla natura del prodotto:
- iii) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento in cui il medicinale può o deve venir somministrato;
 - iv) durata del trattamento, se deve essere limitata;
 - v) modalità d'intervento in caso di sovradosaggio (ad esempio sintomi, interventi d'urgenza);
 - vi) informazione circa la condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa la somministrazione di una o più dosi;
 - vii) specifica raccomandazione di consultare il medico o il farmacista, a seconda dei casi, per qualsiasi chiarimento sull'utilizzazione del prodotto;

▼B

- e) descrizione degli effetti indesiderati che si possono verificare nel corso dell'uso normale del medicinale, con indicazione all'occorrenza delle contro-misure da prendere; il paziente dev'essere espressamente invitato a comunicare al suo medico o al suo farmacista qualsiasi effetto collaterale indesiderato non descritto nel foglio illustrativo;
- f) riferimento alla data di scadenza che figura sull'imballaggio con:
 - i) avvertenza contro l'utilizzo del prodotto dopo tale data;
 - ii) all'occorrenza, precauzioni speciali per la conservazione del medicinale;
 - iii) se necessario, avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;
 - iv) completa composizione qualitativa e quantitativa;
 - v) nominativo e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, nominativo dei suoi rappresentanti designati negli Stati membri;
 - vi) nome e indirizzo del fabbricante;
- g) data in cui il foglio illustrativo è stato rivisto l'ultima volta.