

REGULAMENTUL (CE) NR. 1394/2007 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN I AL CONSILIULUI

din 13 noiembrie 2007

privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004

(Text cu relevanță pentru SEE)

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene, în special articolul 95,

având în vedere propunerea Comisiei,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European ⁽¹⁾,

după consultarea Comitetului Regiunilor,

hotărând în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 251 din tratat ⁽²⁾,

întrucât:

- (1) Noile progrese științifice din domeniul biotehnologiei moleculare și celulare au condus la dezvoltarea terapiilor avansate, ca de exemplu terapia genică, terapia celulară somatică și ingineria tisulară. Această nouă disciplină a biomedicinii oferă noi posibilități de tratare a bolilor și a disfuncțiilor organismului uman.
- (2) În măsura în care produsele pentru terapie avansată sunt prezentate ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor organismului uman sau ca putând fi utilizate sau administrate oamenilor, în vederea refacerii, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice, în principal prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, ele sunt medicamente biologice în sensul anexei I la Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽³⁾, interpretată în sensul definiției medicamentelor biologice cuprinsă în articolul 1 alineatul (2) al acesteia. Astfel, obiectivul esențial al oricăror norme de reglementare a producției, distribuției și utilizării acestora trebuie să fie acela de protejare a sănătății publice.
- (3) Din motive de claritate, produsele terapeutice complexe necesită definiții juridice precise. Medicamentele pentru terapia genică și cele pentru terapia celulară somatică au fost definite în anexa I la Directiva 2001/83/CE, însă

rămâne de stabilit în continuare o definiție a medicamentelor care provin din ingineria tisulară. În cazul în care medicamentele sunt bazate pe celule sau țesuturi viabile, acțiunea farmaceutică, imunologică sau metabolică trebuie considerată ca principal mod de acțiune. Trebuie, de asemenea, precizat că produsele care nu se încadrează în definiția medicamentelor, cum ar fi produsele obținute exclusiv din materiale neviabile care acționează în principal în mod mecanic, nu pot fi considerate, prin definiție, ca medicamente pentru terapie avansată.

- (4) În conformitate cu Directiva 2001/83/CE și cu directivele privind medicamentele și dispozitivele medicale, decizia referitoare la care regim reglementar se aplică combinațiilor de medicamente și de dispozitive medicale se bazează pe principalul mod de acțiune al produsului combinat. Cu toate acestea, complexitatea medicamentelor combinate pentru terapie avansată conținând celule sau țesuturi viabile necesită o abordare specifică. În cazul acestor produse, indiferent de rolul dispozitivului medical, acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică ar trebui considerată ca principalul mod de acțiune a produsului combinat. Acest tip de produse combinate ar trebui întotdeauna reglementate în conformitate cu prezentul regulament.
- (5) Dată fiind noutatea, complexitatea și specificitatea de ordin tehnic a medicamentelor pentru terapie avansată, sunt necesare norme specifice și armonizate, pentru a se asigura libera circulație a acestora pe teritoriul Comunității și funcționarea eficientă a pieței interne în sectorul biotehnologiei.
- (6) Prezentul regulament reprezintă o *lex specialis*, care introduce dispoziții suplimentare față de cele cuprinse în Directiva 2001/83/CE. Domeniul de aplicare a prezentului regulament ar trebui să fie reglementarea medicamentelor pentru terapie avansată destinate introducerii pe piață în statele membre și care sunt fie preparate industrial, fie produse printr-o metodă care implică un proces industrial, în conformitate cu domeniul general de aplicare al legislației comunitare în domeniul farmaceutic stipulat în titlul II din Directiva 2001/83/CE. Medicamentele pentru terapie avansată care sunt preparate în mod nesistematic în conformitate cu standarde de calitate specifice și utilizate în același stat membru în cadrul unui spital, sub responsabilitatea unui practician medical, în scopul de a se conforma unei rețete medicale privind un medicament adaptat special destinat unui anumit pacient, ar trebui excluse din domeniul de aplicare al prezentului regulament, garantându-se, în același timp, faptul că normele comunitare relevante privind calitatea și siguranța nu sunt încălcate.

⁽¹⁾ JO C 309, 16.12.2006, p. 15.

⁽²⁾ Avizul Parlamentului European din 25 aprilie 2007 (nepublicat încă în Jurnalul Oficial) și Decizia Consiliului din 30 octombrie 2007.

⁽³⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67. Directivă modificată ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).

- (7) Reglementarea medicamentelor pentru terapie avansată la nivel comunitar nu ar trebui să aducă atingere deciziilor adoptate de statele membre cu privire la autorizarea sau nu a utilizării oricărui tip specific de celule umane, cum ar fi celulele stem embrionare, sau de celule animale. De asemenea, nu ar trebui să aducă atingere aplicării legislației naționale care interzice sau restricționează vânzarea, furnizarea sau utilizarea medicamentelor care conțin, sunt alcătuite sau derivate din aceste celule.
- (8) Prezentul regulament respectă drepturile fundamentale și principiile prevăzute în Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene și ia, de asemenea, în considerare Convenția Consiliului Europei pentru protecția drepturilor omului și a demnității umane în ceea ce privește aplicațiile biologiei și medicinei: Convenția privind drepturile omului și biomedicina.
- (9) Toate celelalte medicamente biotehnologice moderne, reglementate în prezent la nivel comunitar, sunt supuse deja unei proceduri centralizate de autorizare, care implică un sistem unic de evaluare științifică a calității, siguranței și eficacității produsului, evaluare efectuată cu respectarea celor mai înalte standarde posibile, de către Agenția Europeană pentru Medicamente, astfel cum a fost stabilită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar ⁽¹⁾ (denumită în continuare „agenția”). Această procedură ar trebui să fie, de asemenea, obligatorie și în ceea ce privește medicamentele pentru terapie avansată, în vederea depășirii obstacolului ridicat de lipsa expertizei în cadrul Comunității, asigurării unui înalt nivel de evaluare științifică a acestor medicamente în cadrul Comunității, menținerii încrederii pacienților și a persoanelor cu profesii medicale în această evaluare și facilitării accesului acestor tehnologii inovatoare pe piața comunitară.
- (10) Evaluarea medicamentelor pentru terapie avansată necesită adesea cunoștințe foarte specializate, care depășesc sectorul farmaceutic tradițional și acoperă domenii care se află la granița cu alte sectoare, precum biotehnologia și dispozitivele medicale. Din această cauză, se cuvine crearea, în cadrul agenției, a unui Comitet pentru terapii avansate, care ar trebui să fie responsabil cu elaborarea unui proiect de aviz privind calitatea, siguranța și eficiența fiecărui medicament pentru terapie avansată în vederea aprobării finale de către Comitetul pentru medicamente de uz uman al agenției. Mai mult, Comitetul pentru terapii avansate ar trebui consultat pentru evaluarea oricărui alt medicament care necesită cunoștințe specializate, care țin de domeniul său de competență.
- (11) Comitetul pentru terapii avansate ar trebui să reunească cei mai buni experți din cadrul Comunității în domeniul medicamentelor pentru terapie avansată. Structura Comitetului pentru terapii avansate ar trebui să asigure o acoperire adecvată a domeniilor științifice relevante pentru terapiile avansate, inclusiv terapia genică, terapia celulară, ingineria tisulară, dispozitivele medicale, farmacovigilența și etica. Asociațiile de pacienți și personalul clinicilor cu experiență științifică în domeniul medicamentelor pentru terapie avansată ar trebui, de asemenea, să fie reprezentați.
- (12) Pentru a garanta coerența științifică și eficiența sistemului, agenția trebuie să asigure coordonarea între Comitetul pentru terapii avansate și alte comitete, grupuri consultative și grupuri de lucru ale sale, în special Comitetul pentru medicamente de uz uman, Comitetul pentru medicamente orfane și Grupul de lucru pentru consultare științifică.
- (13) Medicamentele pentru terapie avansată trebuie să fie supuse aceluiași principii de reglementare ca și alte tipuri de medicamente biotehnologice. Cu toate acestea, condițiile tehnice, precum tipul și valoarea calitativă, informațiile clinice și preclinice necesare demonstrării calității, siguranței și eficienței produsului, pot fi foarte specifice. Dacă aceste condiții sunt deja stabilite în anexa I la Directiva 2001/83/CE în ceea ce privește medicamentele pentru terapie genică și cele pentru terapia celulară somatică, este, de asemenea, necesară stabilirea acestora pentru produsele care provin din ingineria tisulară. Acest lucru ar trebui să se realizeze prin intermediul unei proceduri care să permită suficientă flexibilitate, în vederea unei adaptări facile la evoluția rapidă a științei și a tehnologiei.
- (14) Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽²⁾ stabilește standarde de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane. Prezentul regulament nu ar trebui să deroge de la principiile de bază prevăzute în Directiva 2004/23/CE, ci ar trebui să le completeze, adăugând condiții suplimentare, atunci când acest lucru este necesar. Atunci când un medicament pentru terapie avansată conține celule sau țesuturi umane, Directiva 2004/23/CE ar trebui să se aplice numai în ceea ce privește donarea, obținerea și controlul, având în vedere că celelalte aspecte intră în domeniul de aplicare a prezentului regulament.
- (15) În ceea ce privește donațiile de celule sau țesuturi umane, principiile precum anonimatul, atât al donatorului, cât și al primitorului, altruismul donatorului și solidaritatea dintre donator și primitor ar trebui respectate. În principiu, celulele sau țesuturile umane conținute de medicamentele pentru terapie avansată ar trebui obținute prin donație voluntară și gratuită. Statele membre ar trebui îndemnate să ia toate măsurile necesare pentru încurajarea unei implicări puternice a sectorului public și a celui non profit în obținerea de celule sau țesuturi umane, deoarece donațiile voluntare și gratuite de țesut și celule pot contribui la atingerea unor standarde de siguranță ridicate pentru țesuturi și celule, și astfel la protecția sănătății umane.

⁽¹⁾ JO L 136, 30.4.2004, p. 1. Regulament modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1901/2006.

⁽²⁾ JO L 102, 7.4.2004, p. 48.

- (16) Studiile clinice asupra medicamentelor pentru terapie avansată ar trebui efectuate în conformitate cu principiile generale și cerințele etice stabilite în Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman ⁽¹⁾. Cu toate acestea, dispozițiile Directivei 2005/28/CE a Comisiei din 8 aprilie 2005 de stabilire a principiilor și a orientărilor detaliate privind aplicarea bunelor practici clinice în ceea ce privește medicamentele experimentale de uz uman, precum și a cerințelor pentru acordarea autorizației de fabricație sau de import pentru astfel de produse ⁽²⁾ ar trebui adaptate prin stabilirea unor norme adecvate care să ia întru totul în considerare caracteristicile tehnice specifice ale medicamentelor pentru terapie avansată.
- (17) Fabricarea medicamentelor pentru terapie avansată trebuie să se efectueze în conformitate cu principiile bunei practici de fabricație, astfel cum au fost stabilite în Directiva 2003/94/CE a Comisiei din 8 octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman, și medicamentele experimentale de uz uman ⁽³⁾ și adaptate, după caz, pentru a reflecta natura specifică acestor produse. În plus, ar trebui stabilite orientări specifice pentru medicamentele pentru terapie avansată, astfel încât natura specifică a acestui proces de fabricație să fie reflectată în mod adecvat.
- (18) Medicamentele pentru terapie avansată pot încorpora dispozitive medicale sau dispozitive medicale active implantabile. Aceste dispozitive ar trebui să satisfacă cerințele esențiale prevăzute în Directiva 93/42/CEE a Consiliului din 14 iunie 1993 privind dispozitivele medicale ⁽⁴⁾ și, respectiv, în Directiva 90/385/CEE a Consiliului din 20 iunie 1990 privind apropierea legislațiilor statelor membre referitoare la dispozitivele medicale active implantabile ⁽⁵⁾, în vederea asigurării unui nivel adecvat de calitate și siguranță. Rezultatele evaluării, efectuate de către un organ notificat în conformitate cu dispozițiile acestor directive, asupra părții din dispozitivul medical sau asupra părții din dispozitivul medical implantabil activ, ar trebui luate în considerare de către agenție în evaluarea unui medicament combinat pentru terapie avansată, efectuată în conformitate cu prezentul regulament.
- (19) Cerințele Directivei 2001/83/CE privind rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor ar trebui adaptate la specificațiile tehnice ale medicamentelor pentru terapie avansată prin stabilirea unor norme specifice cu privire la aceste produse. Aceste norme ar trebui să respecte pe deplin dreptul pacientului de a cunoaște originea tuturor celulelor și țesuturilor folosite în prepararea unui medicament pentru terapie avansată, respectând, în același timp, anonimatul donatorului.
- (20) Urmărirea eficacității și a efectelor adverse reprezintă un aspect esențial al reglementării privind medicamentele pentru terapie avansată. Solicitantul ar trebui, de aceea, să precizeze în cererea sa de autorizație de introducere pe piață dacă sunt preconizate măsuri în vederea realizării acestei urmăriri și, în caz afirmativ, care ar fi acestea. Atunci când acest lucru este justificat de motive de sănătate publică, ar trebui să i se solicite, de asemenea, titularului autorizației de introducere pe piață și crearea unui sistem adecvat de gestionare a riscului, în vederea abordării riscurilor legate de medicamentele pentru terapie avansată.
- (21) Aplicarea prezentului regulament necesită elaborarea de orientări, fie de către agenție, fie de către Comisie. Ar trebui inițiată o consultare deschisă cu toate părțile interesate, în special cu autoritățile statelor membre și cu industria, în vederea punerii în comun a cunoștințelor limitate din acest domeniu și a garantării proporționalității. Orientările privind bunele practici clinice și bunele practici de fabricație ar trebui stabilite cât de curând, de preferință în cursul primului an după intrarea în vigoare a prezentului regulament și înainte de punerea în aplicare a prezentului regulament.
- (22) Un sistem care să permită trasabilitatea completă a pacientului, precum și a medicamentului și a componentelor sale, este esențial pentru monitorizarea siguranței medicamentelor pentru terapie avansată. Crearea și întreținerea unui astfel de sistem ar trebui realizate în așa fel încât să se asigure coerența și compatibilitatea cu cerințele de trasabilitate stabilite în Directiva 2004/23/CE pentru țesuturi și celule umane și în Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru colectarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sanguine ⁽⁶⁾. Sistemul de trasabilitate ar trebui să respecte, de asemenea, dispozițiile Directivei 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 octombrie 1995 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date ⁽⁷⁾.
- (23) Având în vedere că știința evoluează rapid în acest domeniu, întreprinderile care dezvoltă medicamente pentru terapie avansată ar trebui să poată solicita avizul științific al agenției, inclusiv avize privind activitățile ulterioare obținerii autorizației. Pentru a stimula această practică, taxa pentru avizele științifice menționate ar trebui menținută la un nivel minim pentru întreprinderile mici și mijlocii și, de asemenea, ar trebui redusă pentru alți solicitanți.

(1) JO L 121, 1.5.2001, p. 34. Directivă modificată prin Regulamentul (CE) nr. 1901/2006.

(2) JO L 91, 9.4.2005, p. 13.

(3) JO L 262, 14.10.2003, p. 22.

(4) JO L 169, 12.7.1993, p. 1. Directivă modificată ultima dată prin Directiva 2007/47/CE a Parlamentului European și a Consiliului (JO L 247, 21.9.2007, p. 21).

(5) JO L 189, 20.7.1990, p. 17. Directivă modificată ultima dată prin Directiva 2007/47/CE.

(6) JO L 33, 8.2.2003, p. 30.

(7) JO L 281, 23.11.1995, p. 31. Directivă modificată prin Regulamentul (CE) nr. 1882/2003 (JO L 284, 31.10.2003, p. 1).

- (24) Agenția ar trebui să aibă competența de a emite recomandări științifice privind compatibilitatea sau incompatibilitatea unui anumit produs care are la bază gene, celule sau țesuturi, cu criteriile științifice care definesc medicamentele pentru terapie avansată, în vederea abordării, cât mai curând posibil, a problemelor de intersectare cu alte domenii, precum domeniul produselor cosmetice sau al dispozitivelor medicale, care pot apărea odată cu evoluția științei. Comitetul pentru terapii avansate cu competențele sale de specialitate unice, ar trebui să joace un rol important prin acordarea acestor avize.
- (25) Întreprinderile mici și mijlocii efectuează adesea studiile necesare pentru demonstrarea calității și a siguranței neclinice a medicamentelor pentru terapie avansată. Pentru a stimula efectuarea acestor studii, ar trebui să fie introdus, în mod independent de orice cerere de autorizare de introducere pe piață, un sistem de evaluare și certificare a rezultatelor de către agenție. Chiar dacă certificarea nu ar avea caracter obligatoriu din punct de vedere juridic, acest sistem ar trebui, de asemenea, să urmărească facilitarea evaluării oricărei viitoare cereri de efectuare de teste clinice și de introducere pe piață bazate pe aceleași date.
- (26) Pentru a lua în considerare progresele științifice și tehnice, Comisia ar trebui să aibă competența de a adopta orice modificări necesare cu privire la cerințele tehnice pentru cererile de autorizare de introducere pe piață a medicamentelor pentru terapie avansată, la rezumatul caracteristicilor produsului, la etichetare sau la prospectul însoțitor al acestuia. Comisia ar trebui să se asigure că informațiile relevante privind măsurile planificate sunt puse, în cel mai scurt timp, la dispoziția părților interesate.
- (27) Ar trebui să se stabilească dispoziții pentru elaborarea unui raport cu privire la punerea în aplicare a prezentului regulament, pe baza experienței dobândite, acordându-se o atenție deosebită diferitelor tipuri de medicamente pentru terapie avansată autorizate.
- (28) Avizele Comitetului științific pentru medicamente și dispozitive medicale cu privire la ingineria tisulară și avizul Grupului european pentru etică în domeniul științei și al noilor tehnologii au fost luate în considerare, la fel ca și experiența internațională în domeniu.
- (29) Măsurile necesare pentru punerea în aplicare a prezentului regulament ar trebui adoptate în conformitate cu Decizia 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a normelor privind exercitarea competențelor de executare conferite Comisiei ⁽¹⁾.
- (30) Comisia ar trebui, în special, să fie împuternicită să adopte modificări ale anexelor I–IV la prezentul regulament și ale anexei I la Directiva 2001/83/CE. Întrucât aceste modificări au un domeniu general de aplicare și sunt destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentului regulament

și ale Directivei 2001/83/CE, acestea trebuie adoptate în conformitate cu procedura de reglementare cu control prevăzută la articolul 5a din Decizia 1999/468/CE. Respectivă măsură sunt esențiale pentru funcționarea corespunzătoare a întregului cadru de reglementare și, prin urmare, ar trebui adoptate cât mai curând.

- (31) Directiva 2001/83/CE și Regulamentul (CE) nr. 726/2004 ar trebui modificate în consecință,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL 1

OBIECT ȘI DEFINIȚII

Articolul 1

Obiect

Prezentul regulament stabilește normele specifice cu privire la autorizarea, supravegherea și farmacovigilența medicamentelor pentru terapie avansată.

Articolul 2

Definiții

(1) Pe lângă definițiile stabilite la articolul 1 din Directiva 2001/83/CE și la articolul 3 literele (a)-(l) și (o)-(q) din Directiva 2004/23/CE, în sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

- (a) „Medicament pentru terapie avansată” înseamnă oricare dintre următoarele medicamente de uz uman:
- un medicament pentru terapie genică, astfel cum este definit în anexa I partea IV din Directiva 2001/83/CE;
 - un medicament pentru terapia celulară somatică, astfel cum este definit în anexa I partea IV din Directiva 2001/83/CE;
 - un produs care provine din ingineria tisulară, astfel cum este definit la litera (b).
- (b) „Produs care provine din ingineria tisulară” înseamnă un produs care:
- conține sau este alcătuit din celule sau țesuturi care provin din ingineria celulară sau tisulară; și
 - este prezentat ca având proprietăți pentru regenerarea, repararea sau înlocuirea țesutului uman sau este utilizat sau administrat oamenilor în acest scop.

Un produs care provine din ingineria tisulară poate conține celule sau țesuturi de origine umană, animală sau ambele. Celulele sau țesuturile pot fi viabile sau neviabile. Acesta poate conține, de asemenea, substanțe adiționale, cum ar fi produsele celulare, biomoleculele, biomaterialele, substanțele chimice, schemele sau matricele.

⁽¹⁾ JO L 184, 17.7.1999, p. 23. Decizie modificată prin Decizia 2006/512/CE (JO L 200, 22.7.2006, p. 11).

Produsele conținând sau constând exclusiv din celule și/sau țesuturi umane și animale neviabile, cele care nu conțin nici un fel de celule sau țesuturi viabile și care nu au o acțiune în principal farmacologică, imunologică sau metabolică sunt excluse din această definiție.

(c) Sunt considerate ca provenind din „inginerie”, celulele și țesuturile care îndeplinesc cel puțin una dintre următoarele condiții:

— celulele sau țesuturile au fost supuse unui procedeu important de manipulare, astfel încât au fost obținute caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru procesul de regenerare, reparare sau înlocuire urmărit. Procedeele de manipulare menționate, în special, în anexa I nu se consideră manipulări substanțiale;

— celulele sau țesuturile nu sunt destinate să servească pentru aceeași (aceleași) funcție (funcții) în primitor ca și în donator.

(d) „Medicament combinat pentru terapie avansată” înseamnă un medicament pentru terapie avansată care îndeplinește următoarele condiții:

— trebuie să includă, ca parte integrantă a produsului, unul sau mai multe dispozitive medicale în sensul articolului 1 alineatul (2) litera (a) din Directiva 93/42/CEE sau unul sau mai multe dispozitive medicale active implantabile în sensul articolului 1 alineatul (2) litera (c) din Directiva 90/385/CEE; și

— partea sa celulară sau tisulară trebuie să conțină celule sau țesuturi viabile; sau

— partea sa celulară sau tisulară care conține celule sau țesuturi neviabile trebuie să poată exercita asupra organismului uman o acțiune care să poată fi considerată ca primordială față de cea a dispozitivelor menționate.

(2) În cazul în care un produs conține celule sau țesuturi viabile, acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a acestor celule sau țesuturi este considerată principalul mod de acțiune a produsului.

(3) Un medicament pentru terapie avansată care conține atât celule sau țesuturi autologe (care provin de la pacientul însuși), cât și celule sau țesuturi alogene (care provin de la o altă persoană) se consideră a fi destinat uzului alogen.

(4) Un produs care poate cădea sub incidența definiției produselor care provin din ingineria tisulară și a definiției medicamentelor pentru terapia celulară somatică este considerat ca fiind un produs care provine din ingineria tisulară.

(5) Un produs care poate cădea sub incidența definiției de:

— „medicament pentru terapia celulară somatică” sau „produs care provine din ingineria tisulară”; și

— „medicament pentru terapie genică”

se consideră ca fiind un medicament pentru terapie genică.

CAPITOLUL 2

CERINȚE PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Articolul 3

Donarea, obținerea și controlul

Atunci când un medicament pentru terapie avansată conține țesuturi sau celule umane, donarea, obținerea și controlul acestor celule și țesuturi se realizează în conformitate cu dispozițiile Directivei 2004/23/CE.

Articolul 4

Studii clinice

(1) Dispozițiile stabilite la articolul 6 alineatul (7) și la articolul 9 alineatele (4) și (6) din Directiva 2001/20/CE cu privire la medicamentele pentru terapia genică și la cele pentru terapia celulară somatică se aplică la produsele care provin din ingineria tisulară.

(2) Comisia stabilește, în urma consultării cu agenția, orientări detaliate privind bunele practici clinice specifice medicamentelor pentru terapie avansată.

Articolul 5

Bunele practici de fabricație

În urma consultării agenției, Comisia elaborează orientări, în conformitate cu principiile bunei practici de fabricație, specifice medicamentelor pentru terapie avansată.

Articolul 6

Aspecte specifice dispozitivelor medicale

(1) Un dispozitiv medical care face parte dintr-un medicament combinat pentru terapie avansată trebuie să satisfacă cerințele esențiale stabilite în anexa I la Directiva 93/42/CEE.

(2) Un dispozitiv medical activ implantabil care face parte dintr-un medicament combinat pentru terapie avansată trebuie să satisfacă cerințele esențiale stabilite în anexa I la Directiva 90/385/CEE.

Articolul 7

Cerințe specifice pentru medicamentele pentru terapie avansată care conțin dispozitive

Pe lângă cerințele stabilite la articolul 6 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, cererile de autorizare a unui medicament pentru terapie avansată care conține dispozitive medicale, biomateriale, scheme sau matrice includ o descriere a caracteristicilor fizice și a performanței produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului, în conformitate cu anexa I la Directiva 2001/83/CE.

CAPITOLUL 3

**PROCEDURA DE OBTINERE A AUTORIZAȚIEI
DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ***Articolul 8***Procedura de evaluare**

(1) Comitetul pentru medicamente de uz uman consultă Comitetul pentru terapii avansate cu privire la orice evaluare științifică a medicamentelor pentru terapie avansată, necesară întocmirii avizelor științifice menționate la articolul 5 alineatele (2) și (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Comitetul pentru terapii avansate este consultat, de asemenea, în cazul reexaminării avizului, în conformitate cu articolul 9 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(2) La elaborarea proiectului de aviz pentru aprobarea finală de către Comitetul pentru medicamente de uz uman, Comitetul pentru terapii avansate depune toate eforturile pentru a ajunge la un consens științific. Dacă nu se poate ajunge la un astfel de consens, Comitetul pentru terapii avansate adoptă poziția majorității membrilor săi. Proiectul de aviz menționează pozițiile divergente, precum și motivele care stau la baza acestora.

(3) Proiectul de aviz emis de Comitetul pentru terapii avansate, în conformitate cu alineatul (1), este transmis președintelui Comitetului pentru medicamente de uz uman, în timp util, astfel încât termenul limită prevăzut la articolul 6 alineatul (3) sau la articolul 9 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 să poată fi respectat.

(4) În cazul în care avizul științific cu privire la medicamentele pentru terapie avansată, întocmit de Comitetul pentru medicamente de uz uman, în conformitate cu articolul 5 alineatele (2) și (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, nu este conform proiectului de aviz al Comitetului pentru terapii avansate, Comitetul pentru medicamente de uz uman anexează avizului său o explicație detaliată a argumentelor științifice pe care se bazează aceste diferențe.

(5) Agenția stabilește proceduri specifice pentru aplicarea alineatelor (1)-(4).

*Articolul 9***Medicamente combinate pentru terapie avansată**

(1) În cazul în care este vorba despre un medicament combinat pentru terapie avansată, întreg produsul face obiectul unei evaluări finale din partea agenției.

(2) Cererea de autorizație de introducere pe piață a unui medicament combinat pentru terapie avansată include dovada de conformitate cu condițiile esențiale menționate la articolul 6.

(3) Cererea de autorizație de introducere pe piață a unui medicament combinat pentru terapie avansată include, în măsura disponibilității, rezultatele evaluării de către un organ notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE a părții din dispozitivul medical sau a părții din dispozitivul medical activ implantabil.

Agenția recunoaște rezultatele acestei evaluări în cadrul propriei evaluări a medicamentului respectiv.

Agenția poate solicita organului notificat respectiv să transmită orice fel de informații referitoare la rezultatele evaluării efectuate de aceasta. Organul notificat transmite informațiile respective în termen de o lună.

În cazul în care cererea nu include rezultatele evaluării, agenția solicită avizul unui organ notificat, identificat împreună cu solicitantul, privind conformitatea dispozitivului medical cu dispozițiile din anexa I la Directiva 93/42/CEE sau din anexa I la Directiva 90/385/CEE, cu excepția cazului în care Comitetul pentru terapii avansate decide, în baza consilierii acordate de experții săi în materie de dispozitive medicale, că nu este necesară implicarea unui organ notificat.

CAPITOLUL 4

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR***Articolul 10***Rezumatul caracteristicilor produsului**

Prin derogare de la dispozițiile articolului 11 din Directiva 2001/83/CE, rezumatul caracteristicilor produsului în cazul medicamentelor pentru terapie avansată cuprinde informațiile enumerate în anexa II la prezentul regulament, în ordinea indicată.

*Articolul 11***Etichetarea ambalajului exterior/direct**

Prin derogare de la dispozițiile articolului 54 și ale articolului 55 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, elementele enumerate în anexa III la prezentul regulament sunt prezentate pe ambalajul exterior al medicamentelor pentru terapie avansată, iar în cazul în care nu există ambalaj exterior, pe ambalajul direct.

*Articolul 12***Ambalajul direct special**

Pe lângă elementele menționate la articolul 55 alineatele (2) și (3) din Directiva 2001/83/CE, următoarele elemente sunt prezentate pe ambalajele directe ale medicamentelor pentru terapie avansată:

- (a) codul unic al donării și codul unic al produsului, menționate la articolul 8 alineatul (2) din Directiva 2004/23/CE;
- (b) în cazul medicamentelor pentru terapie avansată de uz autolog, identificatorul unic al pacientului, cu mențiunea „Numai pentru uz autolog”.

Articolul 13

Prospectul însoțitor

(1) Prin derogare de la dispozițiile articolului 59 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, prospectul însoțitor al unui medicament pentru terapie avansată este întocmit în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului și cuprinde informațiile enumerate în anexa IV la prezentul regulament, în ordinea indicată.

(2) Prospectul însoțitor reflectă rezultatele consultărilor cu grupurile-țintă de pacienți, pentru a se garanta că acesta este lizibil, clar și ușor de folosit.

CAPITOLUL 5

CERINȚE ULTERIOARE OBTINERII AUTORIZAȚIEI

Articolul 14

Urmărirea eficacității și a efectelor secundare și gestionarea riscului după obținerea autorizației

(1) Pe lângă condițiile de farmacovigilență prevăzute la articolele 21-29 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, solicitantul explică, în cererea de autorizație de introducere pe piață, măsurile luate în considerare pentru a asigura urmărirea eficacității medicamentelor pentru terapie avansată și a efectelor secundare ale acestora.

(2) În cazul în care există anumite motive de îngrijorare, Comisia solicită, în urma avizului agenției, în vederea acordării autorizației de introducere pe piață, introducerea unui sistem de gestionare a riscului menit să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să minimizeze riscurile legate de medicamentele pentru terapie avansată, inclusiv o evaluare a eficacității acestui sistem sau efectuarea, de către titularul autorizației, a unor studii specifice după introducerea pe piață a produsului, care apoi să fie supuse reevaluării de către agenție.

În plus, agenția poate solicita prezentarea unor rapoarte suplimentare de evaluare a eficacității oricărui sistem de gestionare a riscului, precum și a rezultatelor unor astfel de studii efectuate.

Evaluarea eficacității oricărui sistem de gestionare a riscului și a rezultatelor oricărui studiu efectuat în acest sens sunt cuprinse în rapoarte periodice actualizate privind siguranța, menționate la articolul 24 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(3) În cazul în care agenția constată că titularul autorizației de introducere pe piață nu a îndeplinit cerințele menționate la alineatul (2), aceasta informează imediat Comisia.

(4) Agenția stabilește orientări detaliate cu privire la aplicarea alineatelor (1), (2) și (3).

(5) În cazul în care apar incidente sau reacții adverse grave, legate de un medicament combinat pentru terapie avansată, agenția informează autoritățile naționale competente responsabile cu punerea în aplicare a dispozițiilor Directivei 90/385/CEE, a Directivei 93/42/CEE și a Directivei 2004/23/CE.

Articolul 15

Trasabilitatea

(1) Titularul unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament pentru terapie avansată creează și întreține un sistem prin care se asigură că produsul individual, materiile inițiale și materiile prime, inclusiv toate substanțele care au intrat în contact cu eventualele țesuturi sau celule pe care le-ar putea conține medicamentul, pot fi urmărite de la sursă până la spitalul, institutul sau cabinetul medical în care produsul este utilizat, trecând prin etapele de fabricație, ambalare, depozitare, transport și livrare.

(2) Spitalul, institutul sau cabinetul medical în care se utilizează medicamente pentru terapie avansată creează și întreține un sistem pentru trasabilitatea pacientului și a produsului. Acest sistem cuprinde informații suficiente de detaliate pentru a permite stabilirea unei legături între fiecare produs și pacientul care l-a primit și viceversa.

(3) În cazul în care un medicament pentru terapie avansată conține celule sau țesuturi umane, titularul autorizației de introducere pe piață, precum și spitalul, institutul sau cabinetul medical în care se utilizează produsul respectiv, trebuie să se asigure că sistemele de trasabilitate, stabilite în conformitate cu alineatele (1) și (2) ale prezentului articol, sunt complementare și compatibile cu cerințele prevăzute la articolele 8 și 14 din Directiva 2004/23/CE, în ceea ce privește celulele și țesuturile umane, altele decât celulele sangvine, și la articolele 14 și 24 din Directiva 2002/98/CE, în ceea ce privește celulele sangvine umane.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să păstreze informațiile menționate la alineatul (1) pe o perioadă de minimum 30 de ani de la expirarea datei de valabilitate a produsului sau pe o perioadă mai lungă, la cererea Comisiei, ca o condiție pentru obținerea autorizației de introducere pe piață.

(5) În caz de faliment sau lichidare a titularului autorizației de introducere pe piață și în cazul în care autorizația respectivă nu este transmisă unei alte persoane juridice, informațiile menționate la alineatul (1) sunt transferate agenției.

(6) În cazul în care autorizația de introducere pe piață este suspendată, revocată sau retrasă, titularul respectivei autorizații se supune în continuare obligațiilor prevăzute la alineatele (1), (3) și (4).

(7) Comisia elaborează orientări detaliate cu privire la aplicarea alineatelor (1)-(6), în special privind tipul și cantitatea de informații menționate la alineatul (1).

CAPITOLUL 6

MĂSURI DE STIMULARE

Articolul 16

Avizul științific

(1) Solicitantul sau titularul unei autorizații de introducere pe piață poate solicita agenției emiterea unui aviz cu privire la conceperea și realizarea farmacovigilenței și a sistemului de gestionare a riscului menționat la articolul 14.

(2) Prin derogare de la dispozițiile articolului 8 alineatul din Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului din 10 februarie 1995 privind taxele datorate Agenției Europene pentru Evaluarea Medicamentelor ⁽¹⁾, întreprinderilor mici și mijlocii li se aplică o reducere de 90 %, iar altor solicitanți li se aplică o reducere de 65 % la taxa pentru avizul științific care trebuie plătită agenției pentru orice aviz acordat cu privire la medicamentele pentru terapie avansată în conformitate cu alineatul (1) din prezentul articol și cu articolul 57 alineatul (1) litera (n) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 17

Recomandarea științifică privind clasificarea terapiei avansate

(1) Orice solicitant care dezvoltă un produs pe bază de gene, celule sau țesuturi poate solicita agenției o recomandare științifică pentru a determina dacă produsul respectiv cade, din punct de vedere științific, sub incidența definiției medicamentelor pentru terapie avansată. Agenția emite această recomandare, în urma consultării cu Comisia și în termen de 60 de zile de la primirea cererii.

(2) Agenția publică rezumate ale recomandărilor emise, în conformitate cu alineatul (1), după eliminarea tuturor informațiilor cu caracter confidențial din punct de vedere comercial.

Articolul 18

Certificarea calității și informații neclinice

Întreprinderile mici și mijlocii care dezvoltă un medicament pentru terapie avansată pot prezenta agenției toate informațiile relevante privind calitatea și, în cazul în care sunt disponibile, informațiile neclinice necesare, în conformitate cu modulele 3 și 4 din anexa I la Directiva 2001/83/CE, pentru evaluare științifică și certificare.

Comisia stabilește normele de evaluare și certificare a unor astfel de informații în conformitate cu procedura de reglementare prevăzută la articolul 26 alineatul (2).

Articolul 19

Reducerea taxei pentru autorizația de introducere pe piață

(1) Prin derogare de la Regulamentul (CE) nr. 297/95, taxa pentru autorizația de introducere pe piață este redusă cu 50 %, în cazul în care solicitantul este un spital sau o întreprindere mică sau mijlocie care poate demonstra că medicamentul pentru terapie avansată respectiv prezintă un interes deosebit pentru sănătatea publică în Comunitate.

⁽¹⁾ JO L 35, 15.2.1995, p. 1. Regulament modificat ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 1905/2005 (JO L 304, 23.11.2005, p. 1).

(2) Alineatul (1) se aplică, de asemenea, taxelor solicitate de agenție pentru activitățile desfășurate după obținerea autorizației în primul an, ulterior acordării autorizației de introducere pe piață a medicamentului pentru terapie avansată.

(3) Alineatele (1) și (2) se aplică în cursul perioadelor tranzitorii prevăzute la articolul 29.

CAPITOLUL 7

COMITETUL PENTRU TERAPII AVANSATE

Articolul 20

Comitetul pentru terapii avansate

(1) Se înființează un Comitet pentru terapii avansate în cadrul agenției.

(2) Cu excepția cazului în care există dispoziții contrare în prezentul regulament, Regulamentul (CE) nr. 726/2004 se aplică Comitetului pentru terapii avansate.

(3) Directorul executiv al agenției asigură o coordonare adecvată a Comitetului pentru terapii avansate cu alte comitete ale agenției, în special cu Comitetul pentru medicamente de uz uman, cu Comitetul pentru medicamente orfane, precum și cu grupurile de lucru ale acestora și cu oricare alte grupuri științifice consultative.

Articolul 21

Compoziția Comitetului pentru terapii avansate

(1) Comitetul pentru terapii avansate se compune din următorii membri:

(a) cinci membri titulari sau membri cooptați ai Comitetului pentru medicamente de uz uman din cinci state membre, cu supleanți propuși fie de statele membre respective, fie, în cazul membrilor cooptați ai Comitetului pentru medicamente de uz uman, desemnați de către comitetul însuși, ținând seama de avizul membrului cooptat corespunzător. Acești cinci membri titulari și supleanții lor sunt numiți de către Comitetul pentru medicamente de uz uman;

(b) un membru titular și un membru supleant numit de către fiecare stat membru a cărui autoritate națională competentă nu este reprezentată printre membrii titulari și supleanții numiți de Comitetul pentru medicamente de uz uman;

(c) doi membri titulari și doi supleanți numiți de Comisie, pe baza unei invitații publice de manifestare a interesului și după consultarea Parlamentului European, ca reprezentanți ai clinicilor;

(d) doi membri titulari și doi supleanți numiți de Comisie, pe baza unei invitații publice de manifestare a interesului și după consultarea Parlamentului European, ca reprezentanți ai asociațiilor de pacienți.

Supleanții îi reprezintă pe membri în absența acestora și votează în numele lor.

(2) Toți membrii Comitetului pentru terapii avansate sunt aleși pentru competențelor lor științifice sau experiența lor în domeniul medicamentelor pentru terapie avansată. În scopul alineatului (1) litera (b), statele membre cooperează, sub coordonarea directorului executiv al agenției, pentru a se asigura că domeniile științifice relevante pentru terapiile avansate, inclusiv dispozitivele medicale, ingineria tisulară, terapia genică, terapia celulară, biotehnologia, chirurgia, farmacovigilența, gestionarea riscului și etica se reflectă, în mod adecvat și echilibrat, în componența definitivă a Comitetului pentru terapii avansate.

Cel puțin doi membri și doi supleanți ai Comitetului pentru terapii avansate au experiență științifică în domeniul dispozitivelor medicale.

(3) Membrii Comitetului pentru terapii avansate sunt numiți pentru o perioadă de trei ani, care poate fi reînnoită. Aceștia pot fi însoțiți de experți la reuniunile Comitetului pentru terapii avansate.

(4) Comitetul pentru terapii avansate își alege președintele din rândul membrilor săi, pentru o perioadă de trei ani, care poate fi reînnoită o singură dată.

(5) Numele și competențele științifice ale tuturor membrilor sunt făcute publice de către agenție, în special prin intermediul paginii sale de Internet.

Articolul 22

Conflicte de interese

Pe lângă cerințele prevăzute la articolul 63 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, membrii și membrii supleanți ai Comitetului pentru terapii avansate nu au interese financiare sau de altă natură în sectorul biotehnologiei și al dispozitivelor medicale, care le-ar putea afecta imparțialitatea. Toate interesele indirecte care ar putea avea o legătură cu aceste sectoare sunt înscrise în registrul menționat la articolul 63 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 23

Atribuțiile Comitetului pentru terapii avansate

Comitetul pentru terapii avansate are următoarele atribuții:

(a) elaborează proiecte de aviz privind calitatea, siguranța și eficacitatea unui medicament pentru terapie avansată supuse spre aprobare finală Comitetului pentru medicamente de uz

uman și consiliază acest comitet cu privire la toate informațiile obținute în dezvoltarea unui astfel de medicament;

(b) oferă consiliere, în conformitate cu articolul 17, pentru a determina dacă un produs cade sub incidența definiției medicamentelor pentru terapie avansată;

(c) la solicitarea Comitetului pentru medicamente de uz uman, oferă consiliere cu privire la orice medicament care poate necesita, pentru evaluarea calității, a siguranței sau a eficacității sale, cunoștințe de specialitate într-unul dintre domeniile științifice menționate la articolul 21 alineatul (2);

(d) oferă consiliere cu privire la orice aspect legat de medicamentele pentru terapie avansată, la cererea directorului executiv al agenției sau a Comisiei;

(e) oferă asistență științifică în elaborarea oricărui document referitor la îndeplinirea obiectivelor prezentului regulament;

(f) la solicitarea Comisiei, oferă expertiză științifică și consiliere pentru orice inițiativă a Comunității legată de dezvoltarea medicamentelor și a terapiilor inovatoare pentru care necesită cunoștințe de specialitate într-unul dintre domeniile științifice menționate la articolul 21 alineatul (2).

(g) contribuie la procedurile de acordare a avizelor științifice menționate la articolul 16 din prezentul regulament și la articolul 57 alineatul (1) litera (n) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

CAPITOLUL 8

DISPOZIȚII GENERALE ȘI FINALE

Articolul 24

Adaptarea anexelor

Comisia, după consultarea agenției și în conformitate cu procedura de reglementare cu control prevăzută la articolul 26 alineatul (3), modifică anexele I-IV, în vederea adaptării acestora la progresul științific și tehnic.

Articolul 25

Informarea și reexaminarea

Până la 30 decembrie 2012, Comisia publică un raport general privind aplicarea prezentului regulament, care include informații complete cu privire la diferitele tipuri de medicamente pentru terapie avansată, autorizate în conformitate cu prezentul regulament.

În acest raport, Comisia evaluează impactul progresului tehnic asupra aplicării prezentului regulament. De asemenea, Comisia reexaminează domeniul de aplicare al prezentului regulament și, în special, cadrul de reglementare privind medicamentele combinate pentru terapie avansată.

Articolul 26

Comitologie

(1) Comisia este asistată de Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman, instituit în baza articolului 121 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE.

(2) Atunci când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolele 5 și 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispozițiile articolului 8.

Perioada prevăzută la articolul 5 alineatul (6) din Decizia 1999/468/CE se stabilește la trei luni.

(3) Atunci când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5a alineatele (1)-(4) și articolul 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispozițiile articolului 8.

Articolul 27

Modificări ale Regulamentului (CE) nr. 726/2004

Regulamentul (CE) nr. 726/2004 se modifică după cum urmează:

(1) La articolul 13 alineatul (1) primul paragraf, prima teză se înlocuiește cu următorul text:

„Fără a aduce atingere articolului 4 alineatele (4) și (5) din Directiva 2001/83/CE, o autorizație de introducere pe piață care a fost acordată în conformitate cu prezentul regulament este valabilă pe întreg teritoriul Comunității.”

(2) Articolul 56 se modifică după cum urmează:

(a) la alineatul (1), se introduce următoarea literă:

„(da) Comitetul pentru terapii avansate;”

(b) la alineatul (2) primul paragraf prima teză, „alineatul (1) literele (a)-(d)” se înlocuiește cu „alineatul (1) literele (a)-(da)”.

(3) Anexa se modifică după cum urmează:

(a) se introduce următorul punct:

„1a. Medicamentele pentru terapie avansată, astfel cum sunt definite la articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată (*).”

(*) JO L 324, 10.12.2007, p. 121”;

(b) la punctul 3, al doilea paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„După 20 mai 2008, Comisia poate prezenta, în urma consultării cu agenția, orice propuneri de modificare a prezentului punct, iar Parlamentul European și Consiliul iau o decizie cu privire la acestea, în conformitate cu tratatul.”

Articolul 28

Modificări ale Directivei 2001/83/CE

Directiva 2001/83/CE se modifică după cum urmează:

1. La articolul 1 se introduce următorul punct:

„4a. *Medicamentele pentru terapie avansată:*

Un produs, astfel cum este definit în articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată (*).

(*) JO L 324, 10.12.2007, p. 121”;

2. La articolul 3, se adaugă următorul punct:

„7. Orice medicament pentru terapie avansată, astfel cum este definit în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, care este preparat în mod nesistematic în conformitate cu standarde de calitate specifice și utilizat în același stat membru, în cadrul unui spital, sub responsabilitatea unui practician medical, în scopul de a se conforma unei rețete medicale privind un medicament adaptat special destinat unui anumit pacient.

Fabricarea acestor medicamente este autorizată de către autoritatea competentă din statul membru. Statele membre garantează că cerințele privind trasabilitatea și farmacovigilența, precum și standardele de calitate specifice menționate în prezentul alineat sunt echivalente cu cele prevăzute la nivel comunitar cu privire la medicamentele pentru terapie avansată pentru care este necesară autorizarea în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (*).

(*) JO L 136, 30.4.2004, p. 1. Regulament modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).”;

3. La articolul 4, se adaugă următorul alineat:

„(5) Prezenta directivă și toate regulamentele la care aceasta face referire nu aduc atingere aplicării legislației naționale care interzice sau restricționează folosirea oricărui tip specific de celule animale sau umane sau vânzarea, furnizarea sau folosirea medicamentelor care conțin, sunt alcătuite sau derivate din aceste celule, pe motive care nu fac obiectul legislației comunitare menționate anterior. Statele membre transmit comisiei legislația națională în cauză. Comisia va publica aceste informații într-un registru.”

4. La articolul 6 alineatul (1), primul paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„Niciun medicament nu poate fi introdus pe piața unui stat membru dacă nu a fost emisă o autorizație de introducere pe piață de către autoritățile competente din respectivul stat membru, în conformitate cu prezenta directivă, sau dacă nu a fost acordată o autorizație în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, coroborat cu Regulamentul (CE) nr. 1394/2007.”

Articolul 29

Perioadă tranzitorie

- (1) Medicamentele pentru terapie avansată, altele decât medicamentele care provin din ingineria tisulară, care se aflau pe piața Comunității, în mod legal, în conformitate cu legislația națională sau comunitară, la 30 decembrie 2008, se conformează dispozițiilor prezentului regulament cel târziu până la 30 decembrie 2011.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Strasbourg, 13 noiembrie 2007.

Pentru Parlamentul European
Președintele
H.-G. PÖTTERING

Pentru Consiliu
Președintele
M. LOBO ANTUNES

- (2) Medicamentele care provin din ingineria tisulară care se aflau pe piața Comunității, în mod legal, în conformitate cu legislația națională sau comunitară, la 30 decembrie 2008, se conformează dispozițiilor prezentului regulament cel târziu până la 30 decembrie 2012.

- (3) Prin derogare de la dispozițiile articolului 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 297/95, nu se plătește nici o taxă agenției privind cererile de autorizare a medicamentelor pentru terapie avansată menționate la alineatele (1) și (2) din prezentul articol.

Articolul 30

Intrarea în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 30 decembrie 2008.

ANEXA I

Procedeele de manipulare menționate la articolul 2 alineatul (1) litera (c) prima liniuță

- tăierea;
 - mărunțirea;
 - modelarea;
 - centrifugarea;
 - macerarea în soluții antibiotice sau antimicrobiene;
 - sterilizarea;
 - iradierea;
 - separarea celulelor, concentrarea sau purificarea;
 - filtrarea;
 - liofilizarea;
 - congelarea;
 - criogenarea;
 - vitrificarea.
-

ANEXA II

Rezumatul caracteristicilor produsului menționate la articolul 10

1. Denumirea medicamentului.
2. Compoziția medicamentului:
 - 2.1. descrierea generală a medicamentului, care poate fi însoțită de desene explicative și imagini, dacă este necesar;
 - 2.2. compoziția calitativă și cantitativă în substanțe active și alți constituenți ai produsului, a căror cunoaștere este esențială pentru utilizarea adecvată, administrarea sau implantarea medicamentului. În cazul în care medicamentul conține celule sau țesuturi, acestea trebuie descrise în detaliu, iar originea lor specifică indicată, inclusiv specia animală, în cazul în care celulele sau țesuturile nu sunt de origine umană.

Pentru o listă a excipienților, a se vedea punctul 6.1.
3. Prezentare farmaceutică.
4. Informații clinice:
 - 4.1. indicații terapeutice;
 - 4.2. posologie și instrucțiuni detaliate de folosire, aplicare, implantare sau administrare pentru adulți și, atunci când este cazul, pentru copii sau alte populații speciale, iar atunci când este necesar, desene explicative și imagini;
 - 4.3. contraindicații;
 - 4.4. avertismente și măsuri de precauție speciale de folosire, inclusiv orice măsură de precauție specială care trebuie luată de persoana care se ocupă de astfel de medicamente, le administrează sau le implantează pacienților, împreună cu precauțiile care trebuie luate de pacient;
 - 4.5. interacțiunile cu alte medicamente și alte forme de interacțiune;
 - 4.6. folosirea în timpul sarcinii și al perioadei de lactație;
 - 4.7. efecte asupra capacității de conducere și de utilizare a mașinilor;
 - 4.8. efecte adverse;
 - 4.9. supradoză (simptome, măsuri de urgență).
5. Proprietăți farmacologice:
 - 5.1. proprietăți farmacodinamice;
 - 5.2. proprietăți farmacocinetice;
 - 5.3. informații preclinice de siguranță.
6. Informații calitative:
 - 6.1. lista excipienților, inclusiv sistemele de conservare;
 - 6.2. incompatibilități;
 - 6.3. durata de păstrare, în cazul în care este necesar, după reconstituirea medicamentului sau când ambalajul direct este deschis pentru prima dată;

- 6.4. măsuri speciale de precauție pentru păstrare;
 - 6.5. natura și conținutul recipientului și al echipamentului special pentru folosire, administrare sau implantare, dacă este necesar, cu desene și imagini explicative;
 - 6.6. măsuri speciale de precauție și instrucțiuni pentru manipularea și eliminarea unui medicament pentru terapie avansată folosit sau a deșeurilor rezultate dintr-un astfel de medicament, dacă este cazul și, dacă este necesar, cu desenele și imaginile explicative.
 7. Titularul autorizației de introducere pe piață.
 8. Numărul (numerele) autorizației de introducere pe piață.
 9. Data primei autorizații sau data reînnoirii autorizației.
 10. Data revizuirii textului.
-

ANEXA III

Etichetarea ambalajului exterior/direct menționată la articolul 11

- (a) Denumirea medicamentului și, dacă este cazul, inclusiv o mențiune cu privire la destinatari (sugari, copii sau adulți); este cuprinsă denumirea comună internațională (DNI) sau, dacă produsul nu are o DNI, denumirea comună.
 - (b) O descriere a substanței (substanțelor) active, din punct de vedere calitativ și cantitativ, incluzând, în cazul în care medicamentul conține celule sau țesuturi, mențiunea „Acest produs conține celule de origine umană/animală [după caz]” împreună cu o scurtă descriere a acestor celule sau țesuturi și a originii lor specifice, inclusiv a speciei animale, dacă originea nu este umană.
 - (c) Prezentarea farmaceutică și, dacă este cazul, conținutul, cu greutate, volum sau număr de doze din medicament.
 - (d) O listă a excipienților, inclusiv sistemele de conservare.
 - (e) Modul de folosire, aplicare, implantare sau administrare și, dacă este cazul, calea de administrare. Dacă este cazul, se prevede un spațiu pentru indicații posologice.
 - (f) Un avertisment special care să menționeze că produsul nu trebuie lăsat la îndemâna copiilor.
 - (g) Orice avertismente necesare pentru medicamentul respectiv.
 - (h) Data precisă de expirare (lună și an; și zi, dacă este cazul).
 - (i) Măsuri speciale de precauție pentru depozitare, dacă există.
 - (j) Măsuri specifice de precauție legate de eliminarea medicamentelor nefolosite sau a deșeurilor rezultate din medicamente, dacă este cazul, precum și o trimitere spre un sistem adecvat de colectare existent.
 - (k) Numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, dacă este cazul, numele reprezentantului numit de titular să îl reprezinte.
 - (l) Numărul autorizației de introducere pe piață.
 - (m) Numărul de lot de fabricație, codul unic al donării și codul unic al produsului, menționate la articolul 8 alineatul (2) din Directiva 2004/23/CE.
 - (n) În cazul medicamentelor pentru terapie avansată pentru uz autolog, identificatorul unic al pacientului, cu mențiunea „Numai pentru uz autolog”.
-

ANEXA IV

Prospectul însoțitor menționat la articolul 13

- (a) Pentru identificarea medicamentului pentru terapie avansată:
- (i) denumirea medicamentului pentru terapie avansată și, după caz, mențiunea destinatarilor (sugari, copii sau adulți). Se include și denumirea comună;
 - (ii) grupul terapeutic sau tipul de acțiune, în termeni ușor de înțeles pentru pacient;
 - (iii) în cazul în care medicamentul conține celule sau țesuturi, o descriere a acestora și a originii lor specifice, inclusiv specia animală, în cazul în care celulele sau țesuturile nu sunt de origine umană;
 - (iv) în cazul în care medicamentul conține dispozitive medicale sau dispozitive medicale active implantabile, o descriere a acestora și a originii fiecăruia.
- (b) Indicații terapeutice.
- (c) O listă cu informațiile necesare înainte ca medicamentul să fie luat sau folosit, inclusiv:
- (i) contraindicații;
 - (ii) măsuri adecvate de precauție pentru folosire;
 - (iii) forme de interacțiune cu alte medicamente sau alte forme de interacțiune (de exemplu, alcool, tutun, alimente) care pot afecta acțiunea medicamentului;
 - (iv) avertismente speciale;
 - (v) dacă este cazul, posibilele efecte asupra capacității de conducere a autovehiculelor și de operare a utilajelor;
 - (vi) excipienții a căror cunoaștere este importantă pentru folosirea eficientă și sigură a medicamentului și care sunt incluși în orientările detaliate publicate în conformitate cu articolul 65 din Directiva 2001/83/CE.
- Lista trebuie să ia în considerare starea specifică a anumitor categorii de utilizatori, cum ar fi copiii, femeile însărcinate sau aflate în perioada de lactație, persoanele în vârstă, persoanele cu stări patologice specifice.
- (d) Instrucțiunile necesare și obișnuite de folosire adecvată, în special:
- (i) posologia;
 - (ii) modul de folosire, aplicare, implantare sau administrare și, dacă este cazul, calea de administrare;
și, după cum este cazul, în funcție de natura produsului;
 - (iii) frecvența de administrare, cu menționarea, atunci când este cazul, a momentului adecvat de folosire sau administrare a produsului;
 - (iv) durata tratamentului, atunci când trebuie limitată;
 - (v) măsurile care trebuie luate în caz de supradoză (simptome, proceduri de urgență);
 - (vi) informații cu privire la ceea ce trebuie făcut atunci când nu s-au luat una sau mai multe doze;
 - (vii) o recomandare specifică de consultare a medicului sau a farmacistului, după cum este cazul, pentru orice lămurire privind folosirea produsului.
- (e) O descriere a reacțiilor adverse care pot avea loc la utilizarea normală a medicamentului și, dacă este necesar, măsurile care trebuie luate într-o astfel de situație; trebuie să se solicite, în mod expres, pacientului să comunice medicului sau farmacistului său orice reacție adversă care nu este menționată pe prospectul însoțitor.

-
- (f) O trimitere la data de expirare înscrisă pe etichetă, cu:
- (i) un avertisment privind folosirea produsului după această dată;
 - (ii) atunci când este cazul, măsuri speciale de precauție pentru depozitare;
 - (iii) dacă este necesar, un avertisment cu privire la semnele vizibile de deteriorare;
 - (iv) compoziția calitativă și cantitativă completă;
 - (v) numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, dacă este cazul, numele reprezentanților săi numiți în statele membre;
 - (vi) denumirea și adresa fabricantului.
- (g) Data la care prospectul însoțitor a fost ultima oară revizuit.
-