

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EF) Nr. 1394/2007

af 13. november 2007

om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissionen,

under henvisning til udtalelse fra Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg ⁽¹⁾,

efter høring af Regionsudvalget,

efter proceduren i traktatens artikel 251 ⁽²⁾, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Den nye videnskabelige udvikling inden for cellulær og molekylær bioteknologi har betydet, at der er blevet udviklet avancerede terapier, f.eks. genterapi, somatisk celleterapi og vævsmanipulering. Dette område inden for biomedicin er i sin vorden og giver nye muligheder for behandling af sygdomme og dysfunktioner hos mennesker.
- (2) Hvis midler til avanceret terapi præsenteres som egnede midler til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker eller som midler, der kan anvendes i eller gives til mennesker med henblik på enten at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved primært at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning, er de biologiske lægemidler som defineret i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽³⁾ sammenholdt med definitionen af lægemidler i artikel 1, nr. 2), i nævnte direktiv. Hovedformålet med bestemmelser om fremstilling, udlevering og anvendelse heraf må således være at beskytte folkesundheden.
- (3) Af klarhedshensyn bør der for komplekse terapeutiske produkter være præcise juridiske definitioner. Lægemidler til genterapi og lægemidler til somatisk celleterapi er defineret i bilag I til direktiv 2001/83/EF, men der er endnu ikke

fastlagt en juridisk definition af lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Når produkter er baseret på levedygtige celler eller væv, bør den farmakologiske, immunologiske og metaboliske virkning betragtes som den primære virkning. Det bør også gøres klart, at produkter, der ikke opfylder betingelserne for at blive defineret som et lægemiddel, f.eks. produkter, der udelukkende er fremstillet af ikke-levedygtige materialer, som primært har en fysisk virkning, pr. definition ikke kan være lægemidler til avanceret terapi.

- (4) I henhold til direktiv 2001/83/EF og direktiverne om medicinsk udstyr træffes der afgørelse om, hvilken forskriftsmæssig ordning der finder anvendelse på kombinationer af lægemidler og medicinsk udstyr, på grundlag af kombinationsproduktets primære virkemåde. Imidlertid kræver den komplekse art af kombinerede lægemidler til avanceret terapi, der indeholder levedygtige celler eller væv, en specifik tilgang. For disse lægemidlers vedkommende, og uanset det medicinske udstyrs rolle, bør den farmakologiske, immunologiske eller metaboliske virkning af disse celler eller væv, betragtes som kombinationsproduktets primære virkemåde. Sådanne kombinationsprodukter bør altid være omfattet af denne forordning.
- (5) Da lægemidler til avanceret terapi er af ny karakter, komplekse og teknisk specifikke, er det nødvendigt med skræddersyede og harmoniserede bestemmelser for at sikre disse varers frie bevægelighed inden for Fællesskabet og for at sikre, at det indre marked inden for bioteknologisektoren fungerer effektivt.
- (6) Denne forordning er en *lex specialis*, hvormed der indføres supplerende bestemmelser til bestemmelserne i direktiv 2001/83/EF. Forordningens anvendelsesområde bør være regulering af lægemidler til avanceret terapi, som skal markedsføres i medlemsstaterne og enten er fremstillet industrielt eller under anvendelse af en industriel proces, i overensstemmelse med det generelle anvendelsesområde for Fællesskabets lægemiddellovgivning, der er fastlagt i afsnit II i direktiv 2001/83/EF. Lægemidler til avanceret terapi, som fremstilles på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med specifikke kvalitetsstandarder og anvendes i samme medlemsstat på et hospital på en læges eneansvar for at efterkomme en individuel lægelig anvisning på et specialfremstillet lægemiddel til en enkelt patient, bør ikke være omfattet af denne forordning, og samtidig bør det sikres, at relevante fællesskabsbestemmelser vedrørende kvalitet og sikkerhed ikke undergraves.

⁽¹⁾ EUT C 309 af 16.12.2006, s. 15.

⁽²⁾ Europa-Parlamentets udtalelse af 25.4.2007 (endnu ikke offentliggjort i EUT) og Rådets afgørelse af 30.10.2007.

⁽³⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67. Senest ændret ved forordning (EF) nr. 1901/2006 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).

- (7) Reguleringen af lægemidler til avanceret terapi på fællesskabsplan bør ikke anfægte medlemsstaternes beslutninger om, hvorvidt de vil tillade anvendelse af særlige typer celler fra mennesker, f.eks. fosterstamceller, eller dyr. Den bør heller ikke have indflydelse på anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser salg, levering eller anvendelse af lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af sådanne celler.
- (8) Denne forordning respekterer de grundlæggende rettigheder og er i overensstemmelse med principperne i Den Europæiske Unions charter om grundlæggende rettigheder og tager også hensyn til Europarådets konvention om beskyttelse af menneskerettigheder og menneskelig værdighed i forbindelse med anvendelse af biologi og lægevidenskab: konvention om menneskerettigheder og biomedicin.
- (9) Alle andre moderne lægemidler fremstillet ved bioteknologi, der er reguleret på fællesskabsplan, er allerede omfattet af en centraliseret godkendelsesprocedure, hvor der af Det Europæiske Lægemiddelagentur som oprettet ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler ⁽¹⁾ (i det følgende benævnt »agenturet«) foretages en enkelt videnskabelig vurdering af lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning på det højeste mulige niveau. Denne procedure bør også være obligatorisk for lægemidler til avanceret terapi, idet man dermed kan råde bod på mangelen på sagkundskab i Fællesskabet, sikre et højt niveau for den videnskabelige vurdering af disse lægemidler i Fællesskabet, bevare tilliden til vurderingen hos patienterne og de ansatte i sundhedssektoren og lette disse innovative teknologiers adgang til markedet i Fællesskabet.
- (10) Vurderingen af lægemidler til avanceret terapi kræver ofte særlig sagkundskab, som er mere omfattende end det traditionelle lægemiddelområde og omfatter områder på grænsen til andre sektorer, f.eks. bioteknologi og medicinsk udstyr. Der bør derfor hos agenturet oprettes et udvalg for avancerede terapier, som bør være ansvarligt for udarbejdelse af et udkast til udtalelse om kvaliteten, sikkerheden og virkningen af hvert enkelt lægemiddel til avanceret terapi med henblik på endelig godkendelse fra agenturets Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Desuden bør Udvalget for Avancerede Terapier høres i forbindelse med vurdering af andre lægemidler, der kræver særlig sagkundskab inden for udvalgets kompetenceområde.
- (11) I Udvalget for Avancerede Terapier bør den bedste tilgængelige sagkundskab i Fællesskabet om lægemidler til avanceret terapi være samlet. Sammensætningen af Udvalget for Avancerede Terapier bør i tilstrækkelig grad afspejle de videnskabelige områder, der er relevante for avancerede terapier, herunder genterapi, celleterapi, vævsmanipulering, medicinsk udstyr, lægemiddelovervågning og etik. Patientforeninger og klinikere med videnskabelig erfaring med lægemidler til avanceret terapi bør også være repræsenteret.
- (12) For at sikre videnskabelig konsistens og systemets effektivitet bør agenturet sørge for koordinering mellem Udvalget for Avancerede Terapier og dets andre udvalg, rådgivende grupper og arbejdsgrupper, særlig Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme og Arbejdsgruppen vedrørende Videnskabelig Rådgivning.
- (13) Lægemidler til avanceret terapi bør være omfattet af de samme principper for regulering som andre typer bioteknologiske lægemidler. De tekniske krav, særlig arten og mængden af de kvalitetsmæssige prækliniske og kliniske data, der er nødvendige for at dokumentere lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning, kan imidlertid være særdeles specifikke. Disse krav er allerede fastlagt i bilag I til direktiv 2001/83/EF for så vidt angår lægemidler til genterapi og lægemidler til somatisk celleterapi, men de må også fastlægges for lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Dette bør ske ved en procedure, der er så fleksibel, at den let kan tilpasses den hurtige videnskabelige og teknologiske udvikling.
- (14) I Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF ⁽²⁾ er der fastsat standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane celler og væv. Denne forordning bør ikke indeholde bestemmelser, hvorved de grundlæggende principper i direktiv 2004/23/EF fraviges, men bør supplere dem med yderligere krav, hvor det er nødvendigt. Hvis et lægemiddel til avanceret terapi indeholder humane væv eller celler, bør direktiv 2004/23/EF kun finde anvendelse med hensyn til donation, udtagning og testning, da de andre aspekter er omfattet af denne forordning.
- (15) Med hensyn til donation af humane celler og væv bør principper såsom både donors og modtagers anonymitet, donors altruisme og solidaritet mellem donor og modtager overholdes. Humane celler og væv i lægemidler til avanceret terapi bør principielt udtages ved frivillig og vederlagsfri donation. Medlemsstaterne bør opfordres til at træffe alle sådanne foranstaltninger, som er nødvendige for at fremme en stærk inddragelse af offentligheden og non-profitsektoren i udtagning af humane celler og væv, da frivillig og vederlagsfri donation af celler og væv kan bidrage til høje sikkerhedsstandarder for celler og væv og derfor til beskyttelse af menneskers sundhed.

⁽¹⁾ EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1. Ændret ved forordning (EF) nr. 1901/2006.

⁽²⁾ EUT L 102 af 7.4.2004, s. 48.

- (16) Kliniske forsøg med lægemidler til avanceret terapi bør gennemføres i overensstemmelse med de overordnede principper og etiske krav i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ⁽¹⁾. Kommissionens direktiv 2005/28/EF af 8. april 2005 om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis i forbindelse med testpræparater til human brug og om krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater ⁽²⁾ bør tilpasses ved fastlæggelse af skræddersyede regler, der fuldt ud tager hensyn til de særlige tekniske kendetegn ved lægemidler til avanceret terapi.
- (17) Fremstilling af lægemidler til avanceret terapi bør ske i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis som fastsat i Kommissionens direktiv 2003/94/EF af 8. oktober 2003 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug ⁽³⁾, om nødvendigt tilpasset disse lægemidlers specifikke karakter. Der bør desuden fastlægges specifikke retningslinjer for lægemidler til avanceret terapi, så den særlige karakter af deres fremstillingsproces afspejles på behørig vis.
- (18) Der kan i lægemidler til avanceret terapi indgå medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr. Sådant udstyr bør opfylde de væsentlige krav i henholdsvis Rådets direktiv 93/42/EØF af 14. juni 1993 om medicinsk udstyr ⁽⁴⁾ og Rådets direktiv 90/385/EØF af 20. juni 1990 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om aktivt implantabelt medicinsk udstyr ⁽⁵⁾ for at sikre et tilstrækkeligt kvalitets- og sikkerhedsniveau. Resultaterne af en vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel foretaget af et bemyndiget organ i overensstemmelse med disse direktiver bør anerkendes i den vurdering af et kombineret lægemiddel til avanceret terapi, som agenturet foretager i henhold til denne forordning.
- (19) Kravene i direktiv 2001/83/EF om produktresumé, etikettering og indlægseddell bør tilpasses til de særlige tekniske forhold, der gør sig gældende i forbindelse med lægemidler til avanceret terapi ved fastlæggelse af særlige bestemmelser vedrørende disse produkter. Disse bestemmelser
- bør fuldt ud overholde patienters ret til at vide, hvor væv eller celler, der anvendes til fremstilling af lægemidler til avanceret terapi, stammer fra, samtidig med at de må respektere donorers anonymitet.
- (20) Opfølgning af virkninger og bivirkninger er et afgørende aspekt ved reguleringen af lægemidler til avanceret terapi. Ansøgeren bør derfor i sin ansøgning om markedsføringstilladelse oplyse, om der påtænkes truffet foranstaltninger for at sikre en sådan opfølgning, og i så fald hvilke. Når hensynet til folkesundheden kræver det, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen også skulle etablere et egnet risikostyringssystem for at tage hensyn til de risici, der er forbundet med lægemidler til avanceret terapi.
- (21) Gennemførelsen af denne forordning kræver, at enten agenturet eller Kommissionen udarbejder retningslinjer herfor. Der bør foretages åbne høringer af alle berørte parter, navnlig medlemsstaternes myndigheder og industrien, med det formål at samle den begrænsede ekspertviden på dette område under ét og sikre proportionalitet. Retningslinjerne om god klinisk praksis og god fremstillingspraksis bør fastlægges hurtigst muligt, helst i løbet af det første år efter denne forordnings ikrafttræden, og inden den finder anvendelse.
- (22) For at sikkerheden ved lægemidler til avanceret terapi skal kunne overvåges, er det afgørende, at der findes et system, hvormed både patienter, lægemidler og råvarer til lægemidler kan spores. Dette system bør oprettes og administreres på en sådan måde, at der sikres overensstemmelse og kompatibilitet med sporbarhedskravene i direktiv 2004/23/EF hvad angår humane celler og væv og i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2002/98/EF af 27. januar 2003 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved tapning, testning, behandling, opbevaring og distribution af humant blod og blodkomponenter ⁽⁶⁾. Sporingssystemet bør også være i overensstemmelse med bestemmelserne i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/46/EF af 24. oktober 1995 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger ⁽⁷⁾.
- (23) Da den videnskabelige udvikling går meget hurtigt på dette område, bør virksomheder, der udvikler lægemidler til avanceret terapi, kunne anmode om videnskabelig rådgivning fra agenturet, herunder rådgivning om aktiviteter, der gennemføres, efter at lægemidlet er blevet godkendt. Som incitament hertil bør gebyret for denne videnskabelige rådgivning være så lille som muligt for små og mellemstore virksomheder og også begrænses for andre ansøgers vedkommende.

⁽¹⁾ EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34. Ændret ved forordning (EF) nr. 1901/2006.

⁽²⁾ EUT L 91 af 9.4.2005, s. 13.

⁽³⁾ EUT L 262 af 14.10.2003, s. 22.

⁽⁴⁾ EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1. Senest ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2007/47/EF (EUT L 247 af 21.9.2007, s. 21).

⁽⁵⁾ EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17. Senest ændret ved direktiv 2007/47/EF.

⁽⁶⁾ EUT L 33 af 8.2.2003, s. 30.

⁽⁷⁾ EFT L 281 af 23.11.1995, s. 31. Ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1882/2003 (EUT L 284 af 31.10.2003, s. 1).

- (24) Agenturet bør være bemyndiget til at give videnskabelige anbefalinger om, hvorvidt et bestemt produkt, der er baseret på gener, celler eller væv, opfylder de videnskabelige kriterier, som kendetegner lægemidler til avanceret terapi, således at spørgsmål, der vedrører afgrænsning til andre områder, f.eks. kosmetiske produkter eller medicinsk udstyr, og som kan opstå i takt med den videnskabelige udvikling, kan blive taget op så hurtigt som muligt. Udvalget for Avancerede Terapier bør i kraft af sin enestående ekspertise spille en fremtrædende rolle i forbindelse med ydelsen af en sådan rådgivning.
- (25) De undersøgelser, der er nødvendige for at dokumentere kvaliteten af og den ikke-kliniske sikkerhed ved lægemidler til avanceret terapi, udføres ofte af små og mellemstore virksomheder. Som et incitament til at gennemføre disse undersøgelser bør der indføres en ordning, hvor agenturet vurderer og certificerer de data, der fremkommer, uafhængigt af om der ansøges om markedsføringstilladelse eller ej. Selv om certificeringen ikke ville være retligt bindende, bør denne ordning også have til formål at lette behandlingen af en eventuel senere ansøgning om kliniske forsøg og ansøgning om markedsføringstilladelse, der er baseret på de samme data.
- (26) For at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling bør Kommissionen bemyndiges til at vedtage eventuelt nødvendige ændringer vedrørende de tekniske krav til ansøgninger om markedsføringstilladelser for lægemidler til avanceret terapi, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen. Kommissionen bør sikre, at relevante oplysninger om planlagte bestemmelser straks gøres tilgængelige for interesserede parter.
- (27) Der bør fastlægges bestemmelser om forelæggelse af en rapport om anvendelsen af denne forordning, når der er indhøstet erfaringer med den, særlig hvad angår de forskellige typer lægemidler til avanceret terapi, der er blevet godkendt.
- (28) Der er blevet taget hensyn til udtalelserne fra Den Videnskabelige Komité for Lægemidler og Medicinsk Udstyr hvad angår vævsmanipulering og Den Europæiske Gruppe vedrørende Etik inden for Naturvidenskab og Ny Teknologi samt til de internationale erfaringer på dette område.
- (29) De nødvendige foranstaltninger til gennemførelse af denne forordning bør vedtages i overensstemmelse med Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der tillægges Kommissionen ⁽¹⁾.
- (30) Kommissionen bør navnlig tillægges beføjelse til at vedtage ændringer til denne forordnings bilag I-IV og til bilag I til direktiv 2001/83/EF. Da der er tale om generelle foranstaltninger, der har til formål at ændre ikke-væsentlige bestemmelser i denne forordning og i direktiv 2001/83/EF, skal de vedtages efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 5a

i afgørelse 1999/468/EF. Da disse foranstaltninger har stor betydning for, at hele lovrammen kan fungere efter hensigten, bør de vedtages snarest muligt.

- (31) Direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 bør derfor ændres i overensstemmelse hermed —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

KAPITEL 1

ANVENDELSESOMRÅDE OG DEFINITIONER

Artikel 1

Anvendelsesområde

I denne forordning fastlægges særlige bestemmelser for godkendelse og overvågning af lægemidler til avanceret terapi.

Artikel 2

Definitioner

1. Ud over definitionerne i artikel 1 i direktiv 2001/83/EF og i artikel 3, litra a)-l) og o)-q), i direktiv 2004/23/EF gælder følgende definitioner ved anvendelsen af denne forordning:

- a) Ved »lægemiddel til avanceret terapi« forstås et lægemiddel, der falder ind under en af følgende kategorier af humanmedicinske lægemidler:
- lægemidler til genterapi som defineret i del IV i bilag I til direktiv 2001/83/EF
 - lægemidler til somatisk celleterapi som defineret i del IV i bilag I til direktiv 2001/83/EF, eller
 - lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv som defineret under litra b).
- b) Ved »lægemiddel fremstillet ud fra manipuleret væv« forstås et produkt, som:
- indeholder eller består af celler eller væv, der er manipuleret, og som
 - præsenteres som et egnet middel til eller anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regenerere, reparere eller erstatte menneskeligt væv.

Et lægemiddel fremstillet ud fra manipuleret væv kan indeholde celler eller væv af human eller animalsk oprindelse eller begge dele. Cellerne eller vævene kan være levedygtige eller ikke-levedygtige. Lægemidlet kan også indeholde andre stoffer, f.eks. celleprodukter, biomolekyler, biomateriale, kemiske stoffer, matricestøttematerialer (scaffolds) eller matricer.

⁽¹⁾ EFT L 184 af 17.7.1999, s. 23. Ændret ved afgørelse 2006/512/EF (EUT L 200 af 22.7.2006, s. 11).

Produkter, der indeholder eller udelukkende består af ikke-levedygtige celler og/eller væv fra mennesker eller dyr, som ikke indeholder levedygtige celler eller væv, og som ikke har en primært farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning, er ikke omfattet af denne definition.

- c) Celler eller væv anses for at være »manipuleret«, hvis de opfylder mindst en af de følgende betingelser:
- cellerne eller vævene har været genstand for væsentlig manipulering, således at biologiske kendetegn, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte regenerering, reparation eller erstatning, er opnået. Navnlige de i bilag I opregnede manipulationer anses ikke for at være væsentlige manipulationer
 - cellerne eller vævene er ikke beregnet til at blive anvendt til samme væsentlige funktion eller funktioner hos recipienten som hos donoren.
- d) Ved »kombineret lægemiddel til avanceret terapi« forstås et lægemiddel til avanceret terapi, som opfylder følgende betingelser:
- det skal som en integreret del af produktet indeholde en eller flere former for medicinsk udstyr som defineret i artikel 1, stk. 2, litra a), i direktiv 93/42/EØF eller en eller flere former for aktivt implantabelt medicinsk udstyr som defineret i artikel 1, stk. 2, litra c), i direktiv 90/385/EØF, og
 - dets celle- eller vævsdel skal indeholde levedygtige celler eller væv, eller
 - dets celle- eller vævsdel, der indeholder ikke-levedygtige celler eller væv, skal kunne have en virkning på det menneskelige legeme, som kan anses for at være primær i forhold til det nævnte udstyrs virkning.
2. Hvis et produkt indeholder levedygtige celler eller væv, betragtes disse cellers eller vævs farmakologiske, immunologiske eller metaboliske virkning som produktets primære virkningsmåde.
3. Et lægemiddel til avanceret terapi, der indeholder både autologe (som stammer fra patienten selv) og allogene (som stammer fra et andet menneske) celler eller væv, anses for at være til allogen anvendelse.
4. Et lægemiddel, som kan opfylde definitionen af et lægemiddel fremstillet ud fra manipuleret væv og definitionen af et lægemiddel til somatisk celleterapi, anses for at være et lægemiddel fremstillet ud fra manipuleret væv.
5. Et lægemiddel, som kan opfylde definitionen af:
- et »lægemiddel til somatisk celleterapi« eller et »lægemiddel fremstillet ud fra manipuleret væv«, og
 - et »lægemiddel til genterapi«
- anses for at være et lægemiddel til genterapi.

KAPITEL 2

KRAV I FORBINDELSE MED MARKEDSFØRING

Artikel 3

Donation, udtagning og testning

Hvis et lægemiddel til avanceret terapi indeholder humane celler eller væv, finder donation, udtagning og testning af disse celler eller væv sted i overensstemmelse med direktiv 2004/23/EF.

Artikel 4

Kliniske forsøg

1. Bestemmelserne i artikel 6, stk. 7, og artikel 9, stk. 4 og 6, i direktiv 2001/20/EF om lægemidler til genterapi og til somatisk celleterapi finder anvendelse på lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv.

2. Kommissionen udarbejder efter høring af agenturet detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis, der er specifikke for lægemidler til avanceret terapi.

Artikel 5

God fremstillingspraksis

Kommissionen udarbejder efter høring af agenturet retningslinjer i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis, og som er specifikke for lægemidler til avanceret terapi.

Artikel 6

Særlige spørgsmål i forbindelse med medicinsk udstyr

1. Medicinsk udstyr, der indgår i et kombineret lægemiddel til avanceret terapi, skal opfylde de væsentlige krav i bilag I til direktiv 93/42/EØF.

2. Aktivt implantabelt medicinsk udstyr, som indgår i et kombineret lægemiddel til avanceret terapi, skal opfylde de væsentlige krav i bilag 1 til direktiv 90/385/EØF.

Artikel 7

Særlige krav i forbindelse med lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr

Ud over de krav, der er fastlagt i artikel 6, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel til avanceret terapi, hvori der indgår medicinsk udstyr, biomaterialer, matrixstøttematerialer (scaffolds) eller matricer, indeholde en beskrivelse af lægemidlets fysiske kendetegn og egenskaber og en beskrivelse af metoden til fremstilling af lægemidlet i overensstemmelse med bilag I til direktiv 2001/83/EF.

KAPITEL 3

MARKEDSFØRINGSTILLADELSESPROCEDURE*Artikel 8***Vurderingsprocedure**

1. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler hører Udvalget for Avancerede Terapier om de videnskabelige vurderinger af lægemidler til avanceret terapi, der måtte være nødvendige for at udarbejde de videnskabelige udtalelser, der er omhandlet i artikel 5, stk. 2 og 3, i forordning (EF) nr. 726/2004. Udvalget for Avancerede terapier høres også, hvis udtalelsen tages op til fornyet overvejelse i overensstemmelse med artikel 9, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004.

2. Udvalget for Avancerede Terapier bestræber sig ved udarbejdelsen af sit udkast til udtalelse med henblik på endelig godkendelse fra Udvalget om Humanmedicinske Lægemidler på at opnå videnskabelig konsensus. Er dette ikke muligt, udtaler Udvalget for Avancerede Terapier sig med et flertal af sine medlemmer. Udkastet til udtalelse skal omtale de divergerende holdninger og begrundelserne herfor.

3. Det udkast til udtalelse, som Udvalget for Avancerede Terapier afgiver i medfør af stk. 1, sendes til formanden for Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler så betids, at fristen i artikel 6, stk. 3, eller artikel 9, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 kan overholdes.

4. Hvis den videnskabelige udtalelse om et lægemiddel til avanceret terapi, der er udarbejdet af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i medfør af artikel 5, stk. 2 og 3, i forordning (EF) nr. 726/2004, ikke er i overensstemmelse med det udkast til udtalelse, som Udvalget for Avancerede Terapier har afgivet, vedfører Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler som bilag til sin udtalelse en detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelse.

5. Agenturet fastlægger særlige procedurer for anvendelsen af stk. 1-4.

*Artikel 9***Kombinerede lægemidler til avanceret terapi**

1. Når der er tale om kombinerede lægemidler til avanceret terapi, foretager agenturet en endelig vurdering af hele lægemidlet.

2. En ansøgning om markedsføringstilladelse for et kombineret lægemiddel til avanceret terapi skal indeholde bevis for opfyldelse af de i artikel 6 nævnte væsentlige krav.

3. En ansøgning om markedsføringstilladelse for et kombineret lægemiddel til avanceret terapi skal, hvor sådanne foreligger, indeholde resultaterne af den vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel i lægemidlet, der er foretaget af et bemyndiget organ i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF.

Agenturet anerkender resultaterne af denne vurdering i sin vurdering af det pågældende lægemiddel.

Agenturet kan anmode det pågældende bemyndigede organ om at fremsende alle oplysninger vedrørende resultaterne af dets vurdering. Det bemyndigede organ fremsender oplysningerne inden for en måned.

Hvis ansøgningen ikke indeholder resultaterne af vurderingen, kan agenturet fra et bemyndiget organ udpeget i samråd med ansøgeren indhente udtalelse om udstyrsdelens overensstemmelse med bilag I til direktiv 93/42/EØF eller bilag 1 til direktiv 90/385/EØF, medmindre Udvalget for Avancerede Terapier efter råd fra sine eksperter i medicinsk udstyr beslutter, at det ikke er nødvendigt at inddrage et bemyndiget organ.

KAPITEL 4

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDEL*Artikel 10***Produktresumé**

Uanset artikel 11 i direktiv 2001/83/EF skal produktresuméet for lægemidler til avanceret terapi indeholde de oplysninger, der er anført i bilag II til denne forordning, i den heri anførte rækkefølge.

*Artikel 11***Mærkning af ydre/indre emballage**

Uanset artikel 54 og artikel 55, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF skal de oplysninger, der er angivet i bilag III til denne forordning, være anført på den ydre emballage til lægemidler til avanceret terapi eller, hvis der ikke er nogen ydre emballage, på den indre emballage.

*Artikel 12***Særlig indre emballage**

Ud over de oplysninger, der er anført i artikel 55, stk. 2 og 3, i direktiv 2001/83/EF, skal følgende oplysninger være anført på den indre emballage til lægemidler til avanceret terapi:

- a) de specifikke donations- og produktkoder, jf. artikel 8, stk. 2, i direktiv 2004/23/EF
- b) hvis der er tale om lægemidler til avanceret terapi til autolog anvendelse, en specifik patientidentifikation og angivelsen »kun til autolog anvendelse«.

Artikel 13

Indlægsseddel

1. Uanset artikel 59, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF skal indlægssedlen til et lægemiddel til avanceret terapi udfærdiges i overensstemmelse med produktresuméet og indeholde de oplysninger, der er anført i bilag IV til denne forordning, i den heri anførte rækkefølge.

2. Indlægssedlen skal afspejle resultaterne af høringer af målpatientgrupper for at sikre, at den er læselig, klar og let at anvende.

KAPITEL 5

KRAV EFTER GODKENDELSEN

Artikel 14

Opfølgning af virkning og bivirkninger efter godkendelsen og risikostyring

1. Ud over at opfylde de krav vedrørende lægemiddelovervågning, der er fastlagt i artikel 21 til 29 i forordning (EF) nr. 726/2004, skal ansøgeren i ansøgningen om markedsføringstilladelse detaljeret gøre rede for, hvilke foranstaltninger der påtænkes truffet for at sikre opfølgningen af virkningen og bivirkninger af lægemidler til avanceret terapi.

2. I tilfælde, hvor der er særlig grund til agtpågivenhed, kræver Kommissionen efter råd fra agenturet som en betingelse for udstedelsen af markedsføringstilladelsen, at der oprettes et risikostyringssystem med henblik på at identificere, beskrive, forebygge eller minimere risici i tilknytning til lægemidler til avanceret terapi, og at der indføres en vurdering af dette system, eller at indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemfører særlige undersøgelser efter markedsføringen og forelægger disse for agenturet til gennemgang.

Herudover kan agenturet anmode om forelæggelse af supplerende rapporter, hvori effektiviteten af et eventuelt risikostyringssystem og resultaterne af sådanne undersøgelser vurderes.

Vurderingen af et eventuelt risikostyringssystems effektivitet og resultaterne af gennemførte undersøgelser medtages i de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er omhandlet i artikel 24, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004.

3. Agenturet underretter straks Kommissionen, hvis det finder, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har overholdt de krav, der er omhandlet i stk. 2.

4. Agenturet fastsætter de nærmere retningslinjer for anvendelsen af stk. 1, 2 og 3.

5. Hvis der optræder alvorlige utilsigtede hændelser eller reaktioner i forbindelse med et kombineret lægemiddel til avanceret terapi, underretter agenturet de relevante nationale kompetente myndigheder, som er ansvarlige for gennemførelsen af direktiv 90/385/EØF, 93/42/EØF og 2004/23/EF.

Artikel 15

Sporbarhed

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for et lægemiddel til avanceret terapi etablerer og opretholder et system, der sikrer, at det enkelte lægemiddel og udgangsmaterialerne og råvarerne hertil, herunder alle stoffer, der kommer i kontakt med de væv eller celler, det måtte indeholde, kan spores fra kilden og til udleveringen til det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet anvendes, og i de mellemliggende led, dvs. fremstilling, emballering, oplagring og transport.

2. Det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet til avanceret terapi anvendes, etablerer og opretholder et system til patient og lægemiddelsporing. Systemet skal være så detaljeret, at hvert lægemiddel kan sammenkædes med den patient, som har fået det, og omvendt.

3. Hvis et lægemiddel til avanceret terapi indeholder humane celler eller væv, sikrer indehaveren af markedsføringstilladelsen og det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet anvendes, at de sporingsystemer, der er etableret i henhold til stk. 1 og 2, supplerer og er kompatible med kravene i artikel 8 og 14 i direktiv 2004/23/EF, hvad angår humane celler og væv bortset fra blodceller, og artikel 14 og 24 i direktiv 2002/98/EF, hvad angår humane blodceller.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen opbevarer de i stk. 1 omhandlede data i mindst 30 år efter lægemidlets udløbsdato eller længere, hvis Kommissionen har krævet det som betingelse i markedsføringstilladelsen.

5. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen går konkurs eller træder i likvidation, og hvis markedsføringstilladelsen ikke overdrages til en anden juridisk enhed, overdrages de i stk. 1 omhandlede data til agenturet.

6. Hvis markedsføringstilladelsen suspenderes, tilbagekaldes eller inddrages, forbliver indehaveren af markedsføringstilladelsen omfattet af de forpligtelser, der er fastlagt i stk. 1, 3 og 4.

7. Kommissionen fastsætter de nærmere retningslinjer for anvendelsen af stk. 1-6, særlig arten og mængden af de data, der er omhandlet i stk. 1.

KAPITEL 6

INCITAMENTER

Artikel 16

Videnskabelig rådgivning

1. Den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller indehaveren af en markedsføringstilladelse kan anmode om rådgivning fra agenturet om udformningen og gennemførelsen af lægemiddellovervågningen og det risikostyringssystem, der er omhandlet i artikel 14.

2. Uanset artikel 8, stk. 1, i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 af 10. februar 1995 om fastsættelse af gebyrer til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering ⁽¹⁾ nedsættes det gebyr for videnskabelig rådgivning, der skal betales til agenturet for rådgivning vedrørende lægemidler til avanceret terapi i henhold til stk. 1 i nærværende artikel og artikel 57, stk. 1, litra n), i forordning (EF) nr. 726/2004, med 90 % for små og mellemstore virksomheder og med 65 % for andre ansøgere.

Artikel 17

Videnskabelige anbefalinger vedrørende klassificering som lægemiddel til avanceret terapi

1. Ansøgere, der udvikler et produkt baseret på gener, celler eller væv, kan anmode om en videnskabelig anbefaling fra agenturet for at få fastslået, om det pågældende produkt videnskabeligt set er omfattet af definitionen af et lægemiddel til avanceret terapi. Agenturet afgiver denne anbefaling i samråd med Kommissionen og senest 60 dage efter modtagelse af ansøgningen.

2. Agenturet offentliggør resuméer af de anbefalinger, der er afgivet i henhold til stk. 1, idet det forinden fjerner alle oplysninger af kommercielt fortrolig art.

Artikel 18

Certificering af kvalitetsdata og ikke-kliniske data

Små og mellemstore virksomheder, der udvikler et lægemiddel til avanceret terapi, kan til agenturet indgive alle relevante kvalitetsdata og eventuelle ikke-kliniske data, der kræves i henhold til modul 3 og 4 i bilag I til direktiv 2001/83/EF med henblik på videnskabelig vurdering og certificering.

Kommissionen fastlægger bestemmelser for vurdering og certificering af sådanne data efter forskriftsproceduren i artikel 26, stk. 2.

Artikel 19

Nedsættelse af gebyret for markedsføringstilladelse

1. Som en undtagelse fra forordning (EF) nr. 297/95 nedsættes markedsføringstilladelsesgebyret med 50 %, hvis ansøgeren er et hospital eller en lille eller mellemstor virksomhed og kan bevise, at der i Fællesskabet er en særlig folkesundhedsmæssig interesse i det pågældende lægemiddel til avanceret terapi.

⁽¹⁾ EFT L 35 af 15.2.1995, s. 1. Senest ændret ved forordning (EF) nr. 1905/2005 (EUT L 304 af 23.11.2005, s. 1).

2. Stk. 1 finder ligeledes anvendelse på gebyrer, som opkræves af agenturet i forbindelse med aktiviteter, der gennemføres det første år, efter at lægemidlet til avanceret terapi er blevet godkendt.

3. Bestemmelserne i stk. 1 og 2 finder anvendelse i de i artikel 29 fastsatte overgangsperioder.

KAPITEL 7

UDVALGET FOR AVANCEREDE TERAPIER

Artikel 20

Udvalget for Avancerede Terapier

1. Der nedsættes et udvalg for avancerede terapier under agenturet.

2. Medmindre andet bestemmes i denne forordning, finder forordning (EF) nr. 726/2004 anvendelse på Udvalget for Avancerede Terapier.

3. Agenturets eksekutivdirektør sørger for passende koordinering mellem Udvalget for Avancerede Terapier og agenturets øvrige udvalg, særlig Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme, disses arbejdsgrupper og andre videnskabelige rådgivende grupper.

Artikel 21

Sammensætning af Udvalget for Avancerede Terapier

1. Udvalget for Avancerede Terapier består af:

a) fem medlemmer eller koopterede medlemmer fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra fem medlemsstater og med suppleanter, der enten er foreslået af deres respektive medlemsstater eller, i tilfælde af koopterede medlemmer fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, af sidstnævnte efter råd fra det pågældende koopterede medlem. Disse fem medlemmer samt deres suppleanter udpeges af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler

b) et medlem og en suppleant udpeget af hver medlemsstat, hvis kompetente nationale myndighed ikke er repræsenteret blandt de medlemmer og suppleanter, der er udpeget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler

c) to medlemmer og to suppleanter udpeget af Kommissionen på grundlag af en offentlig indkaldelse af interessetilkendegivelser og efter høring af Europa-Parlamentet med henblik på at repræsentere klinikere

- d) to medlemmer og to suppleanter udpeget af Kommissionen på grundlag af en offentlig indkaldelse af interessetilkendigelser og efter høring af Europa-Parlamentet med henblik på at repræsentere patientforeninger.

Suppleanterne repræsenterer og stemmer på vegne af medlemmerne i disses fravær.

2. Alle medlemmer af Udvalget for Avancerede Terapier udvælges ud fra deres videnskabelige kvalifikationer eller erfaring med hensyn til lægemidler til avanceret terapi. Ved anvendelsen af stk. 1, litra b), samarbejder medlemsstaterne koordineret af agenturets eksekutivdirektør om at sikre, at den endelige sammensætning af Udvalget for Avancerede Terapier ligeligt og på passende vis dækker de videnskabelige områder, der er relevante for avancerede terapier, herunder medicinsk udstyr, vævsmanipulering, genterapi, celleterapi, bioteknologi, kirurgi, lægemiddelovervågning, risikostyring og etik.

Mindst to medlemmer og to suppleanter i Udvalget for Avancerede Terapier skal have videnskabelig ekspertise inden for medicinsk udstyr.

3. Medlemmerne af Udvalget for Avancerede Terapier udnævnes for en periode på tre år, der kan fornyes. På møder i Udvalget for Avancerede Terapier kan de være ledsaget af eksperter.

4. Udvalget for Avancerede Terapier vælger af sin midte en formand for en periode på tre år, der kan fornyes én gang.

5. Agenturet offentliggør, navnlig på sit websted, alle medlemmers navne og videnskabelige kvalifikationer.

Artikel 22

Interessekonflikter

Ud over de i artikel 63 i forordning (EF) nr. 726/2004 fastlagte krav må medlemmer og suppleanter i Udvalget for Avancerede Terapier ikke have finansielle eller andre interesser i bioteknologisektoren eller sektoren for medicinsk udstyr, som kan påvirke deres upartiskhed. Alle indirekte interesser, som kunne vedrøre disse sektorer, skal optegnes i det register, der er omhandlet i artikel 63, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004.

Artikel 23

Opgaver henhørende under Udvalget for Avancerede Terapier

Udvalget for Avancerede Terapier har som opgaver:

- a) at udarbejde et udkast til udtalelse om kvaliteten, sikkerheden og virkningen af et lægemiddel til avanceret terapi med

henblik på endelig godkendelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler samt at rådgive sidstnævnte om data, der fremkommer ved udviklingen af et sådant lægemiddel

- b) at rådgive om, hvorvidt et produkt er omfattet af definitionen af et lægemiddel til avanceret terapi, jf. artikel 17
- c) efter anmodning fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler at rådgive om ethvert lægemiddel, hvor der i forbindelse med vurderingen af dets kvalitet, sikkerhed eller virkning kræves sagkundskab på et af de videnskabelige områder, der er omhandlet i artikel 21, stk. 2
- d) at yde rådgivning om ethvert spørgsmål i forbindelse med lægemidler til avanceret terapi efter anmodning fra agenturets eksekutivdirektør eller Kommissionen
- e) at yde videnskabelig bistand ved udarbejdelsen af ethvert dokument, der har tilknytning til opfyldelsen af målsætningerne i denne forordning
- f) efter Kommissionens anmodning at stille videnskabelig sagkundskab og rådgivning til rådighed i forbindelse med ethvert fællesskabsinitiativ i tilknytning til udviklingen af innovative lægemidler og terapier, som kræver sagkundskab på et af de videnskabelige områder, der er omhandlet i artikel 21, stk. 2
- g) at bidrage til de i artikel 16 i denne forordning og artikel 57, stk. 1, litra n), i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede procedurer for videnskabelig rådgivning.

KAPITEL 8

ALMINDELIGE OG AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 24

Tilpasning af bilag

Kommissionen ændrer efter høring af agenturet og efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 26, stk. 3, bilag I-IV for at tilpasse dem til den videnskabelige og tekniske udvikling.

Artikel 25

Rapport og undersøgelse

Inden den 30. december 2012 offentliggør Kommissionen en almindelig rapport om denne forordnings anvendelse med omfattende oplysninger om de forskellige typer lægemidler til avanceret terapi, der er blevet godkendt i henhold til forordningen.

I rapporten undersøger Kommissionen tekniske fremskridts indvirkning på denne forordnings anvendelse. Den undersøger også forordningens anvendelsesområde, herunder navnlig forskriftsrammen for kombinerede lægemidler til avanceret terapi.

Artikel 26

Udvalgsprocedure

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er nedsat ved artikel 121, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF.

2. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5 og 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

Perioden i artikel 5, stk. 6, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til tre måneder.

3. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5a, stk. 1-4, og artikel 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

Artikel 27

Ændring af forordning (EF) nr. 726/2004

I forordning (EF) nr. 726/2004 foretages følgende ændringer:

1) Artikel 13, stk. 1, første afsnit, første punktum, affattes således:

»Med forbehold af artikel 4, stk. 4 og 5, i direktiv 2001/83/EF gælder en markedsføringstilladelse, der er udstedt efter denne forordning, i hele Fællesskabet.«

2) I artikel 56 foretages følgende ændringer:

a) I stk. 1 indsættes som litra da):

»da) Udvalget for Avancerede Terapier.«

b) I stk. 2, første afsnit, første punktum, ændres »stk. 1, litra a)-d)« til »stk. 1, litra a)-da)«.

3) I bilaget foretages følgende ændringer:

a) Følgende punkt indsættes:

»1a. Lægemidler til avanceret terapi som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi (*).«

(*) EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121.«

b) Punkt 3, andet afsnit, affattes således:

»Efter den 20. maj 2008 kan Kommissionen efter høring af agenturet forelægge passende forslag om ændring af dette punkt, og Europa-Parlamentet og Rådet træffer afgørelse herom i overensstemmelse med traktaten.«

Artikel 28

Ændring af direktiv 2001/83/EF

I direktiv 2001/83/EF foretages følgende ændringer:

1) I artikel 1 indsættes som nr. 4a):

»4a) *Lægemiddel til avanceret terapi:*

et produkt som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi (*).

(*) EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121.«

2) I artikel 3 indsættes som nr. 7):

»7) Lægemidler til avanceret terapi som defineret i forordning (EF) nr. 1394/2007, som fremstilles på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med specifikke kvalitetsstandarder og anvendes i samme medlemsstat på et hospital på en læges eneansvar for at efterkomme en individuel lægelig anvisning på et skræddersyet lægemiddel til en enkelt patient.

Fremstilling af sådanne lægemidler skal godkendes af medlemsstatens kompetente myndighed. Medlemsstaterne sikrer, at nationale krav vedrørende sporbarhed og lægemiddelovervågning samt de i dette nummer nævnte specifikke kvalitetsstandarder svarer til dem, der er fastsat på fællesskabsplan for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi, for hvilke der kræves godkendelse i medfør af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (*).

(*) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1. Ændret ved forordning (EF) nr. 1901/2006 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).«

3) I artikel 4 indsættes som stk. 5:

»5. Dette direktiv og samtlige forordninger, der er henvist til heri, berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser anvendelsen af særlige typer humane eller animalske celler eller salg, udlevering eller brug af lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af sådanne celler, af årsager, der ikke er anført i ovennævnte fællesskabslovgivning. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om den relevante nationale lovgivning. Kommissionen gør disse oplysninger offentligt tilgængelige i et register.«

4) Artikel 6, stk. 1, første afsnit, affattes således:

»Intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har udstedt en tilladelse til markedsføring i henhold til dette direktiv, eller der er udstedt tilladelse dertil i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 sammenholdt med forordning (EF) nr. 1394/2007.«

Artikel 29

Overgangsperiode

1. Lægemidler til avanceret terapi bortset fra lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, som markedsføres lovligt på fællesskabsmarkedet i overensstemmelse med national lovgivning eller fællesskabslovgivning den 30. december 2008, skal opfylde betingelserne i denne forordning senest den 30. december 2011.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Strasbourg, den 13. november 2007.

På Europa-Parlamentets vegne
H.-G. PÖTTERING
Formand

På Rådets vegne
M. LOBO ANTUNES
Formand

2. Lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, som markedsførtes lovligt på fællesskabsmarkedet i overensstemmelse med national lovgivning eller fællesskabslovgivning den 30. december 2008, skal opfylde betingelserne i denne forordning senest den 30. december 2012.

3. Uanset artikel 3, stk. 1, i forordning (EF) nr. 297/95 skal der ikke betales gebyr til agenturet for ansøgninger, der indgives med henblik på godkendelse af de lægemidler til avanceret terapi, der er omhandlet i stk. 1 og 2.

Artikel 30

Ikrafttræden

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 30. december 2008.

BILAG I

Manipulationer, der er omhandlet i artikel 2, stk. 1, litra c), første led

- skæring
 - formaling
 - formning
 - centrifugering
 - iblødsætning i antibiotiske eller antimikrobielle opløsninger
 - sterilisering
 - bestråling
 - celleseparering, -koncentrering eller -oprensning
 - filtrering
 - frysetørring
 - frysning
 - kryopræserving
 - vitrifikation.
-

BILAG II

Produktresumé, jf. artikel 10

1. Lægemidlets navn.
2. Lægemidlets sammensætning:
 - 2.1. Generel beskrivelse af lægemidlet, om nødvendigt med forklarende tegninger og billeder.
 - 2.2. Den kvalitative og kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer og hjælpestofferne i lægemidlet, som skal være bekendt med henblik på forsvarlig brug, administration eller implantering af lægemidlet. Hvis lægemidlet indeholder celler eller væv, skal der gives en detaljeret beskrivelse af disse celler eller væv og af deres specifikke oprindelse, herunder dyrearten, når de ikke hidrører fra et menneske.

Se punkt 6.1 med hensyn til en liste over hjælpestoffer.
3. Lægemiddelform.
4. Kliniske oplysninger:
 - 4.1. Terapeutiske indikationer.
 - 4.2. Dosering og detaljerede anvisninger for anvendelse, applikation, implantering eller administration i forbindelse med voksne og, hvis det er påkrævet, i forbindelse med børn eller andre særlige patientgrupper, om nødvendigt med forklarende tegninger og billeder.
 - 4.3. Kontraindikationer.
 - 4.4. Særlige advarsler og særlige forsigtighedsforanstaltninger under brugen, herunder særlige forsigtighedsforanstaltninger, der skal træffes af personer, der håndterer sådanne lægemidler og giver dem til eller implanterer dem i patienter, sammen med de særlige forsigtighedsforanstaltninger, som patienten eventuelt skal træffe.
 - 4.5. Medikamentelle eller andre interaktioner.
 - 4.6. Anvendelse under graviditet og amning.
 - 4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.
 - 4.8. Bivirkninger.
 - 4.9. Overdosering (symptomer, nødhjælpsbehandling).
5. Farmakologiske egenskaber:
 - 5.1. Farmakodynamiske egenskaber.
 - 5.2. Farmakokinetiske egenskaber.
 - 5.3. Prækliniske sikkerhedsdata.
6. Kvalitetsoplysninger:
 - 6.1. Liste over hjælpestoffer, herunder konserveringssystemer.
 - 6.2. Uforligeligheder.
 - 6.3. Holdbarhed, i givet fald efter lægemidlets rekonstitution, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang.

- 6.4. Særlige opbevaringsregler.
 - 6.5. Emballagens indhold og art og særligt udstyr til anvendelse, administration eller implantering, om nødvendigt med forklarende tegninger og billeder.
 - 6.6. Særlige forholdsregler og anvisninger for håndtering og bortskaffelse af et brugt lægemiddel til avanceret terapi eller affald, der stammer fra dette lægemiddel, hvis det er relevant, og om nødvendigt med forklarende tegninger og billeder.
 7. Indehaveren af markedsføringstilladelsen.
 8. Markedsføringstilladelsesnummer.
 9. Dato for første tilladelse/fornyelse af tilladelsen.
 10. Dato for tekstændring.
-

BILAG III

Mærkning af ydre/indre emballage, jf. artikel 11

- a) Lægemidlets navn og, hvis det er relevant, en angivelse af, om det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne; det internationale fællesnavn (INN) skal være angivet eller, såfremt et sådant ikke findes, trivialnavnet.
- b) Kvalitativ og kvantitativ angivelse af de virksomme indholdsstoffer, herunder, hvis lægemidlet indeholder celler eller væv, angivelsen »Dette lægemiddel indeholder celler af human/animalsk [alt efter det enkelte tilfælde] oprindelse« med en kort beskrivelse af disse celler eller væv og af deres specifikke oprindelse, herunder dyrearten, når de ikke hidrører fra et menneske.
- c) Lægemiddelform og, hvis det er relevant, indholdet angivet i vægt, volumen eller antal doser.
- d) En liste over hjælpestoffer, herunder konserveringssystemer.
- e) Anvendelses-, applikations-, administrations- eller implanteringsmåde og, om nødvendigt, administrationsvej; hvis det er relevant, skal der være plads til, at den foreskrevne dosis kan anføres.
- f) En særlig advarsel om, at lægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn.
- g) En særlig advarsel, hvis en sådan er nødvendig for det pågældende lægemiddel.
- h) Angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned/år; dag, hvis det er relevant).
- i) Eventuelle særlige opbevaringsbetingelser.
- j) Eventuelle særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra lægemidler, samt en henvisning til eksisterende egnede indsamlingssystemer.
- k) Navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvis det er relevant, navnet på den af indehaveren udpegede repræsentant.
- l) Markedsføringstilladelsens nummer.
- m) Fabrikantens batchnummer og de specifikke donations- og produktkoder, der er omhandlet i artikel 8, stk. 2, i direktiv 2004/23/EF.
- n) Hvis der er tale om lægemidler til avanceret terapi til autolog anvendelse, den specifikke patientidentifikation og angivelsen »Kun til autolog anvendelse«.

BILAG IV

Indlægsseddel, jf. artikel 13

- a) Identifikation af lægemidlet til avanceret terapi:
- i) navnet på lægemidlet til avanceret terapi og, hvis det er relevant, en angivelse af, om det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Trivialnavnet skal være angivet
 - ii) terapeutisk kategori eller virkemåde, affattet letforståeligt for patienten
 - iii) hvis lægemidlet indeholder celler eller væv, en beskrivelse af disse celler eller væv og af deres specifikke oprindelse, herunder dyrearten, når de ikke hidrører fra et menneske
 - iv) hvis lægemidlet indeholder medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr, en beskrivelse af dette udstyr og dets specifikke oprindelse
- b) Terapeutiske indikationer
- c) En anførelse af de oplysninger, patienten skal have kendskab til, før lægemidlet indtages eller anvendes, herunder:
- i) kontraindikationer
 - ii) relevante forsigtighedsregler under brugen
 - iii) medicinsk interaktion og andre former for interaktion (f.eks. alkohol, tobak, fødevarer), der eventuelt kan påvirke lægemidlets virkning
 - iv) særlige advarsler
 - v) hvis det er relevant, eventuel virkning på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner
 - vi) hjælpestoffer, som det er vigtigt at have kendskab til med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, og som indgår i de detaljerede anvisninger, der er offentliggjort i henhold til artikel 65 i direktiv 2001/83/EF

Der skal i oplysningerne også tages hensyn til de særlige forhold, der gælder for visse brugere, f.eks. børn, gravide eller ammende kvinder, ældre, personer med en særlig patologisk tilstand

- d) De nødvendige og sædvanlige oplysninger med henblik på en korrekt anvendelse, navnlig:
- i) dosering
 - ii) anvendelses-, applikations-, administrations- eller implanteringsmåde og, om nødvendigt, administrationsvej
- I relevant omfang alt efter lægemidlets art:
- iii) anvendeshyppighed med, om nødvendigt, angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller skal anvendes
 - iv) behandlingens varighed, hvis den skal være begrænset
 - v) forholdsregler i tilfælde af overdosis (f.eks. beskrivelse af symptomer og nødforholdsregler)
 - vi) forholdsregler i tilfælde af overspringning af en eller flere doser
 - vii) en udtrykkelig opfordring til eventuelt at konsultere læge eller apoteker for at få afklaret, hvorledes lægemidlet anvendes
- e) En beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, og, om nødvendigt, modforholdsregler; patienten skal udtrykkeligt opfordres til at gå til læge eller apotek ved enhver bivirkning af lægemidlet, som ikke er angivet på indlægssedlen

-
- f) En henvisning til sidste anvendelsesdato, der er anført på emballagen, herunder:
- i) en advarsel mod enhver overskridelse af denne dato
 - ii) særlige opbevaringsbetingelser, hvis det er relevant
 - iii) eventuelt advarsel med hensyn til visse synlige tegn på forringelse
 - iv) fuldstændig kvalitativ og kvantitativ angivelse af sammensætningen
 - v) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvis det er relevant, navnet på dennes repræsentanter i medlemsstaterne
 - vi) fabrikantens navn og adresse
- g) Den dato, hvor indlægssedlen sidst blev revideret.
-