



COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE

Bruxelles, 16.11.2005
COM(2005) 567 definitivo

2005/0227 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

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

{SEC(2005) 1444}

(presentata dalla Commissione)

RELAZIONE

1. INTRODUZIONE E CONTESTO

Quadro attuale

I progressi della scienza nei settori della biologia, biotecnologia e medicina hanno stimolato lo sviluppo di promettenti approcci genici e cellulari alla prevenzione e al trattamento di malattie o disfunzioni del corpo umano. Sono già stati testati a livello clinico numerosi prodotti di terapia genica e di terapia cellulare somatica per il trattamento di malattie ereditarie, cancro, diabete, morbo di Parkinson e altre patologie neurodegenerative.

È emerso, inoltre, un nuovo settore biotecnologico: l'ingegneria tissutale, che combina vari aspetti della medicina, della biologia cellulare e molecolare, della scienza e dell'ingegneria dei materiali, al fine di rigenerare, riparare o sostituire tessuti umani. Le attuali applicazioni del settore emergente della "medicina rigenerativa" includono trattamenti per patologie o lesioni della pelle, della cartilagine e delle ossa. Sono già in corso sviluppi di prodotti più complessi, che nel prossimo futuro potrebbero comparire sul mercato comunitario¹.

Terapie avanzate: un insieme coerente

I tre tipi di **terapie avanzate** (terapia genica, terapia cellulare somatica e ingegneria tissutale) potrebbero avere un impatto di rilievo sulla sanità pubblica, migliorando la qualità di vita dei pazienti e modificando drasticamente la prassi medica. Inoltre, essi costituiscono un insieme coerente in quanto condividono varie caratteristiche chiave di natura scientifica, normativa ed economica:

- Essi si basano su processi di fabbricazione altamente innovativi. La specificità del prodotto risiede appunto *nel* processo.
- Le competenze normative e scientifiche per la valutazione delle terapie avanzate sono lacunose: raggruppare le competenze a livello comunitario è quindi essenziale per garantire un elevato livello di tutela della sanità pubblica.
- La rintracciabilità (dal donatore al paziente), la sorveglianza a lungo termine del paziente ed una strategia esauriente di gestione dei rischi successiva all'autorizzazione rappresentano aspetti fondamentali al momento di valutare le terapie avanzate.
- I medicinali per terapie avanzate sono in genere sviluppati da piccole e medie imprese innovative o da reparti altamente specializzati di operatori presso imprese di più ampie dimensioni nel settore delle scienze biologiche (biotecnologia, dispositivi medici e medicinali), ospedali o banche dei tessuti e sono soggetti a rapide e spesso drastiche innovazioni.

¹ Cfr. Bock, A.K., Ibarreta, D., Rodriguez-Cerezo, E.: *'Human tissue-engineered products - Today's markets and future prospects'* (Prodotti di ingegneria tissutale umana- Mercati attuali e prospettive future) – Centro comune di ricerca – Studi dell'istituto per le prospettive tecnologiche (Commissione europea), EUR 21000 EN, ottobre 2003.

Malgrado gli elementi in comune, il quadro normativo per le terapie avanzate resta incompleto. In particolare, se da un lato i prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare somatica sono stati classificati come medicinali e disciplinati in quanto tali nella Comunità², i prodotti di ingegneria tissutale esulano attualmente da qualsiasi quadro legislativo comunitario. Da ciò derivano approcci nazionali divergenti quanto alla loro classificazione e autorizzazione giuridiche, che ostacolano la libera circolazione dei prodotti di ingegneria tissutale nella Comunità e precludono ai pazienti l'accesso a tali terapie innovative.

Occorre quindi colmare la lacuna normativa integrando tutte le terapie avanzate, inclusa in particolare l'ingegneria tissutale, in un unico quadro integrato che tenga pienamente conto delle rispettive caratteristiche scientifiche e tecniche nonché delle specificità degli operatori economici interessati.

2. MOTIVAZIONE

2.1. Obiettivi

L'obiettivo politico generale è quello di migliorare l'accesso sicuro dei pazienti alle terapie avanzate migliorando la ricerca, lo sviluppo e l'autorizzazione della terapia genica, della terapia cellulare somatica e dei prodotti di ingegneria tissutale.

Più in particolare, gli obiettivi principali consistono nel:

- garantire un **elevato livello di protezione sanitaria** per i pazienti europei trattati con prodotti per terapie avanzate;
- **armonizzare l'accesso al mercato** e migliorare il funzionamento del mercato interno istituendo un quadro normativo su misura ed esaustivo per l'autorizzazione, la supervisione e il controllo successivamente all'autorizzazione dei prodotti per terapie avanzate;
- **stimolare la competitività** delle imprese europee che operano in questo campo;
- garantire la **sicurezza giuridica generale**, pur consentendo una **sufficiente flessibilità a livello tecnico**, al fine di tenere il passo con l'evoluzione della scienza e della tecnologia.

2.2. Campo di applicazione, base giuridica e procedura

Campo di applicazione

La proposta riguarda tutti i prodotti per terapie avanzate (medicinali di terapia genica, medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale) che rientrano nel campo generale della legislazione farmaceutica (articolo 2, paragrafo 1 della direttiva

² Parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2003/63/CE, GU L159 del 27.6.2003, pag. 46. Cfr. Altresì 'Comunicazione della Commissione sulle procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali', 98/C 229/03, GU C 229/4 del 22.7.1998.

2001/83/CE)³, cioè destinati all'immissione in commercio negli Stati membri e preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale.

Base giuridica e procedura

La proposta si basa sull' articolo 95 del trattato CE. L'articolo 95 del trattato CE, che richiede la procedura di codecisione di cui all'articolo 251, costituisce la base giuridica per raggiungere gli obiettivi fissati nell'articolo 14 del trattato, che include la libera circolazione delle merci (articolo 14, paragrafo 2), nella fattispecie dei medicinali per terapie avanzate destinati all'uso umano.

Pur tenendo conto del fatto che qualsiasi normativa sulla fabbricazione e sulla distribuzione di medicinali debba avere come fondamento la tutela della sanità pubblica, tale obiettivo va raggiunto tramite modalità che non impediscano la libera circolazione di medicinali all'interno della Comunità. Sin da quando è entrato in vigore il trattato di Amsterdam tutte le disposizioni legislative adottate dal Parlamento europeo e dal Consiglio in questo campo sono state adottate sulla base di tale articolo, in quanto le difformità tra le disposizioni nazionali legislative, normative e amministrative sui medicinali tendono ad intralciare il commercio intracomunitario e ad incidere direttamente sul funzionamento del mercato interno. Al fine di prevenire o di eliminare tali ostacoli è quindi giustificata un'azione a livello comunitario mirante a promuovere lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali per terapie avanzate.

Data la particolare natura dei prodotti per terapie avanzate, è indispensabile istituire un quadro normativo solido ed esauriente, direttamente applicabile in tutti gli Stati membri. Di conseguenza, il regolamento costituisce lo strumento giuridico più appropriato. Esso dovrà garantire l'applicazione uniforme e tempestiva delle disposizioni a vantaggio di tutte le parti interessate, inclusi pazienti, settore industriale ed altri operatori interessati a tale settore emergente. Inoltre, in un regolamento (regolamento (CE) n. 726/2004)⁴ è già stata fissata la procedura per l'autorizzazione "centralizzata" all'immissione in commercio.

2.3. Sussidiarietà e proporzionalità

La proposta si basa sull'esperienza acquisita con il quadro normativo esistente per i medicinali in Europa. Sulla scorta dei dati disponibili, si può concludere che inverosimilmente la problematica attuale della sanità pubblica per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, in particolare i prodotti di ingegneria tessutale, potrà essere risolta nell'UE finché non verrà istituito un sistema legislativo specifico.

Un'azione comunitaria consente il migliore uso possibile degli strumenti messi a disposizione dalla legislazione comunitaria (in particolare nel settore farmaceutico) per realizzare il mercato interno. Inoltre, l'autorizzazione e la disponibilità di terapie innovative rappresentano aspetti che interessano tutta l'Europa. D'altra parte, gli Stati membri avranno un ruolo fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi della proposta.

Le norme proposte mirano ad armonizzare un settore in cui l'applicazione dell'attuale legislazione comunitaria e dei provvedimenti nazionali supplementari si è dimostrata insufficiente. D'altra parte, la proposta fisserà prescrizioni normative supplementari soltanto

³ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁴ GU L 136 del 30.04.2004, pag. 1.

quando sia necessario per raggiungere gli obiettivi prefissi. Sotto questo profilo, il campo d'applicazione della proposta è stato concepito e discusso approfonditamente con tutte le parti interessate, al fine di evitare di imporre un onere normativo inutile a taluni operatori economici (*ad es.*, ospedali, università e comunità di ricerca). La proposta non va al di là di quanto sia necessario per raggiungere l'obiettivo fissato.

2.4. Semplificazione legislativa e amministrativa

L'approccio proposto si fonda su un unico quadro normativo integrato per tutti i prodotti per terapie avanzate. Questa strategia mira ad evitare nuove formulazioni di concetti già esistenti ed applicabili, incentrandosi nel contempo esclusivamente sulle specificità fondamentali del settore nell'ambito normativo e tecnico.

L'approccio si basa su 3 livelli:

- (1) Un regolamento sui medicinali per terapie avanzate che fissa principi normativi su misura per la valutazione e l'autorizzazione di tali prodotti: procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, controllo posteriore all'autorizzazione, rintracciabilità, ecc. Il regolamento si basa sulla legislazione già esistente, in particolare:
 - sulla direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza in materia di tessuti e cellule umani⁵. Occorre ricordare che tali norme si applicano alla donazione, all'approvvigionamento e al controllo di tessuti e cellule umani contenuti nei prodotti per terapie avanzate;
 - sul regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce la cosiddetta “procedura centralizzata” e il ruolo/struttura dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA: European Medicines Evaluation Agency, di seguito “l'Agenzia”);
 - sulla direttiva 2001/83/CE sui medicinali;
 - sulla direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici⁶ e sulla direttiva 90/385/CEE del Consiglio sui dispositivi medici impiantabili attivi⁷.
- (2) Prescrizioni tecniche. È ovvio che i prodotti per terapie avanzate non sono né dispositivi medici né medicinali tradizionali e, per questo motivo, le prescrizioni tecniche necessarie per dimostrare la loro qualità, sicurezza ed efficacia (ad esempio, il tipo di dati preclinici e clinici richiesto) sono altamente specifiche e dipendono dal livello di rischio associato a tali prodotti. Quanto ai prodotti di terapia genica e di terapia cellulare somatica, tali prescrizioni di elevato livello sono già fissate nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE⁸ (modificabile tramite la procedura “di comitato”) e ulteriormente integrate da orientamenti⁹. Per garantire lo stesso livello di

⁵ GU L 102 del 7.04.2004, pag. 48.

⁶ GU L 169 del 12.07.1993, pag. 1.

⁷ GU L 189 del 20.07.1990, pag. 17.

⁸ Allegato I della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2003/63/CE, GU L 159 del 27.6.2003, pag. 46.

⁹ Cfr. <http://www.emea.eu.int/htms/human/itf/itfguide.htm>

flessibilità, si propone di seguire un approccio analogo per quanto riguarda i prodotti di ingegneria tessutale, fissare cioè le principali prescrizioni tecniche proprie di tali prodotti nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE, integrandole ulteriormente con orientamenti.

- (3) Orientamenti particolareggiati. Al pari dei prodotti di terapia genica e di terapia cellulare somatica, si propone di fissare direttive tecniche particolareggiate per i prodotti di ingegneria tessutale tramite orientamenti. Il fatto che le competenze siano tuttora lacunose in questo settore di rapida crescita ed evoluzione sottolinea l'importanza di una consultazione ampia ed approfondita con tutte le parti interessate quanto all'elaborazione di tali orientamenti.

Occorre rilevare che la proposta non interessa le prescrizioni attuali esistenti per i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica. L'unico cambiamento di rilievo relativo a tali prodotti riguarda l'introduzione di un nuovo comitato (comitato per le terapie avanzate).

2.5. Coerenza con le altre politiche comunitarie

Come illustrato nella sezione 2.4, il regolamento proposto è coerente con la politica comunitaria in materia di sanità pubblica (ossia qualità e sicurezza dei tessuti e delle cellule umani) e dei dispositivi medici. Si cercherà inoltre di essere coerenti con altre attività connesse con la tutela della salute e dei consumatori, nonché con il settore della ricerca e dello sviluppo.

2.6. Consultazione esterna

In vari modi (consultazioni via Internet, seminari, riunioni bilaterali, colloqui) tutte le parti interessate (associazioni di pazienti, settore industriale, ospedali, comunità di ricerca, ecc.) sono state esaurientemente consultate sulla proposta. Nella valutazione dell'impatto allegata alla proposta figurano particolari sulle consultazioni svolte dalla Commissione.

2.7. Valutazione della proposta: valutazione dell'impatto

Il regolamento proposto è stato sottoposto alla valutazione dell'impatto da parte della Commissione, e figura in allegato alla proposta.

3. PRESENTAZIONE: ELEMENTI CHIAVE DELLA PROPOSTA

3.1. Definizioni e campo di applicazione

Definizioni

I prodotti per terapie avanzate sono definiti come medicinali, tra cui:

- medicinali di terapia genica, quali definiti nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE; oppure
- medicinali di terapia cellulare somatica, quali definiti nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE; oppure
- prodotti di ingegneria tessutale, quali definiti nella proposta.

In questo ambito non sono contemplati i prodotti che non rientrano tra i medicinali per terapie avanzate, anche se basati su/consistenti in tessuti e cellule.

Occorre riconoscere che anche la migliore definizione possibile di medicinali per terapie avanzate potrebbe non eliminare completamente il rischio di aree “indefinite” a motivo della natura altamente innovativa e in rapida evoluzione del settore delle terapie avanzate. Per far fronte a questo problema, la proposta prevede la possibilità per i richiedenti di chiedere una raccomandazione scientifica da parte dell’EMA circa la classificazione di prodotti basati su cellule o tessuti al fine di risolvere il problema dei casi limite.

Nel quadro della legislazione comunitaria sui prodotti farmaceutici, i prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare somatica sono già classificati come medicinali biologici. I prodotti di ingegneria tissutale vengono anch’essi considerati, da un punto di vista giuridico, come medicinali per almeno uno dei seguenti motivi:

- essi vengono presentati come aventi proprietà per il trattamento o la prevenzione delle malattie negli esseri umani;
- essi vengono utilizzati o somministrati ad esseri umani al fine di ristabilire, correggere o modificare funzioni fisiologiche con un’azione farmacologica, immunologica o metabolica;
- secondo la giurisprudenza della Corte di giustizia europea (CGCE) in merito, essi possono avere effetti notevoli sull’effettivo funzionamento dell’organismo¹⁰.

Inoltre, l’esistenza di rischi per la salute è in genere uno dei criteri applicati dalla CGCE per classificare un prodotto come medicinale¹¹. Dall’obiettivo di tutela della salute perseguito dalla legislazione farmaceutica comunitaria si evince che i prodotti che possano eventualmente presentare potenziali rischi per la salute (come nel caso dei medicinali per terapie avanzate) vanno soggetti a severe prescrizioni nell’ambito di tale legislazione ove sorgano dubbi quanto alla loro classificazione¹².

Ciò non significa peraltro che i medicinali per terapie avanzate andranno soggetti alle stesse prescrizioni tecniche dei medicinali “tradizionali”. Al contrario, il tipo e la quantità di dati preclinici/clinici necessari per dimostrare la loro qualità, sicurezza ed efficacia dovranno essere altamente specifici e tenere conto di tutte le relative caratteristiche biologiche, funzionali e strutturali.

Campo di applicazione

La proposta riguarda tutti i medicinali per terapie avanzate che rientrano nel campo di applicazione generale della legislazione comunitaria sui medicinali¹³, ovvero “*destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui*

¹⁰ Cfr. cause 227/82, Van Bennekom, Racc. 1983, pag. 3883 ; C-369/88, Delattre, Racc. 1991, pag. I-1487 ; C-60/89, Delattre, Racc. 1991, pag. I-1547 ; C-112/89, Delattre, Racc. 1991, pag. I-1703 ; C-290/90, Commissione/Repubblica federale di Germania, Racc. 1992, pag. I-3317 ; C-219/91, Ter Voort, Racc. 1992, pag. I-5485.

¹¹ Monteil e Samanni, punto 29; Delattre, punto 35; Commissione/Repubblica federale di Germania, punto 17.

¹² Cfr. inoltre articolo 2, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2004/27/CE.

¹³ Articolo 2, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2004/27/CE.

fabbricazione interviene un processo industriale”. Non rientrano nell’ambito della proposta i prodotti preparati integralmente e utilizzati in un unico ospedale, su prescrizione medica per un determinato paziente. Nella valutazione dell’impatto figurano esempi dettagliati relativi a tale aspetto della proposta.

3.2. Procedura di autorizzazione all’immissione in commercio

Principi generali

Dall’esperienza acquisita nel settore della moderna biotecnologia, in cui la competenza scientifica è spesso limitata, si evince la necessità di istituire procedure centralizzate per l’autorizzazione di prodotti terapeutici della biotecnologia. Il raggruppamento delle competenze da parte di tutti gli Stati membri consente un elevato livello di valutazione scientifica in tutta l’Unione europea e rafforza quindi la fiducia dei pazienti e dei medici nei confronti della valutazione. Ciò è tanto più importante per i medicinali per terapie avanzate, spesso frutto di processi e di tecnologie altamente innovativi, non ancora ben consolidati.

Il principio dell’autorizzazione comunitaria obbligatoria per l’immissione in commercio è già fissato per i medicinali per terapie geniche e per terapie cellulari somatiche prodotti con processi biotecnologici di cui all’allegato al regolamento (CE) n. 726/2004. Al fine di garantire l’efficace funzionamento del mercato interno nel settore biotecnologico e di consentire alle imprese di fruire dell’accesso diretto al mercato comunitario, si propone di applicare lo stesso principio dell’autorizzazione comunitaria “centralizzata” per l’immissione in commercio a tutti i prodotti per terapie avanzate, inclusi i prodotti di ingegneria tissutale. Al pari degli altri prodotti "autorizzati a livello centrale", la valutazione scientifica sarà effettuata da esperti degli Stati membri, nel quadro della rete coordinata dall’EMA.

Comitato per le terapie avanzate (CAT)

In seno all’EMA, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use) ha la responsabilità di formulare il parere dell’Agenzia su qualsiasi aspetto scientifico riguardante la valutazione di medicinali per uso umano e per garantire la coerenza nella valutazione rischi/benefici di tutte le categorie di medicinali.

D’altro canto, la valutazione di medicinali per terapie avanzate richiede spesso competenze molto specifiche, che esulano dal settore farmaceutico tradizionale e riguardano casi limite connessi ad altri settori, quali la biotecnologia o i dispositivi medici. Per questi motivi si propone di istituire, in seno all’EMA, un comitato per le terapie avanzate (CAT: Committee for advanced therapies), che il CHMP dovrà consultare circa la valutazione di dati connessi con medicinali per terapie avanzate, pur restando responsabile dei pareri scientifici definitivi formulati.

Di conseguenza, compito principale del CAT sarà quello di fornire una consulenza scientifica su dati relativi a medicinali per terapie avanzate.

Il CAT opererà in stretta collaborazione e sotto la sorveglianza del CHMP. Al fine di evitare eventuali ritardi nell’autorizzazione all’immissione in commercio di tali prodotti, verrà istituita una procedura chiaramente definita. La composizione del nuovo comitato dovrà rispecchiare la natura multidisciplinare del settore e garantire un’adeguata copertura dei settori scientifici interessati dalle terapie avanzate. Dovranno inoltre essere rappresentate

associazioni di pazienti e medici in possesso di esperienza scientifica nel campo dei medicinali per terapie avanzate.

Procedura di valutazione

Il CHMP consulterà il CAT per qualsiasi valutazione di medicinali per terapie avanzate. Onde evitare pareri divergenti tra il CHMP e il CAT, la proposta prevede un certo numero di meccanismi. Il CAT potrebbe inoltre essere consultato per altri medicinali che, sebbene non classificati come medicinali per terapie avanzate, potrebbero richiedere competenze specifiche proprie del CAT per la valutazione della loro qualità, sicurezza o efficacia.

3.3. Prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio

Principi generali

In senso lato, i medicinali per terapie avanzate rappresentano prodotti di natura biotecnologica. Essi andranno quindi soggetti agli stessi principi normativi di ampia portata di altri tipi di medicinali di natura biotecnologica, quali i prodotti sviluppati mediante tecnologie da DNA ricombinante.

Prescrizioni tecniche

Le prescrizioni tecniche dei “farmaci convenzionali” non interessano direttamente i medicinali per terapie avanzate a motivo delle loro proprietà strutturali, funzionali e biologiche. Potranno essere necessarie particolari considerazioni su temi relativi alla vitalità o alla proliferazione delle cellule, alle speciali circostanze cliniche in cui i medicinali sono usati o allo speciale modo d'azione.

Quanto alla terapia genica e cellulare, il tipo e la quantità di dati sulla qualità, preclinici e clinici necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti sono illustrati nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE e negli orientamenti EMEA.

Per i prodotti di ingegneria tissutale si propone di seguire lo stesso approccio: modificare l'allegato I della direttiva 2001/83/CE al fine di fissare le prescrizioni tecniche proprie a tali prodotti particolari ed integrare ulteriormente tali prescrizioni con orientamenti, elaborati in collaborazione con tutte le parti interessate.

Altri requisiti

La direttiva 2004/23/CE definisce le norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Per quanto riguarda tessuti e cellule umani contenuti nei medicinali per terapie avanzate, la direttiva 2004/23/CE dovrà applicarsi unicamente in materia di donazione, approvvigionamento e controllo, in quanto gli altri aspetti sono disciplinati dal regolamento proposto.

I medicinali per terapie avanzate potranno includere, come parte integrante del prodotto, dispositivi medici o dispositivi medici impiantabili attivi, quali definiti nelle direttive 93/42/CEE e 90/385/CEE. In questo caso, la parte “dispositivo” dovrà soddisfare le prescrizioni fondamentali fissate in tali direttive. Attraverso il CAT, l'EMA metterà a disposizione un sistema di “sportello unico”, grazie alla valutazione di tutti gli aspetti del prodotto (inclusi gli aspetti “dispositivo”). Peraltro, ove la parte “dispositivo” sia già stata

valutata e certificata da un organismo notificato, per la valutazione definitiva del prodotto in questione il CAT dovrà tener conto appieno di tale certificazione.

3.4. Aspetti successivi all'autorizzazione

Per la loro stessa natura, i medicinali per terapie avanzate possono restare nel corpo umano più a lungo dei medicinali “tradizionali”. Di conseguenza, il controllo a lungo termine del paziente e una sorveglianza successiva all'autorizzazione costituiscono aspetti fondamentali per tali prodotti. Per motivi di sanità pubblica è quindi indispensabile far sì che il richiedente istituisca un adeguato sistema di gestione dei rischi, onde fare fronte a situazioni critiche.

Analogamente, per controllare la sicurezza dei medicinali per terapie avanzate a lungo termine è indispensabile un sistema atto a consentire la rintracciabilità del paziente nonché del prodotto e delle sue materie prime. Tale sistema di rintracciabilità dovrà essere compatibile con le prescrizioni di cui alla direttiva 2004/23/CE in materia di donazione, approvvigionamento e controllo di tessuti e cellule umani, nonché di aspetti connessi con la tutela e la riservatezza dei dati, compreso l'anonimato del donatore e del beneficiario.

3.5. Aspetti etici

Principi generali

Il regolamento proposto rispetta i diritti fondamentali e osserva i principi riconosciuti, in particolare, nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea¹⁴. Esso tiene inoltre debitamente conto della convenzione per la protezione dei diritti e della dignità umani per quanto riguarda l'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti umani e biomedicina (Convenzione di “Oviedo”¹⁵).

L'aspetto riguardante le cellule staminali embrionali è stato discusso approfonditamente in occasione dell'adozione della direttiva sulla qualità e sulla sicurezza dei tessuti e delle cellule umani (direttiva 2004/23/CE). In questo contesto, gli organi legislativi hanno constatato che finora non vi è consenso tra gli Stati membri circa quale decisione armonizzata a livello comunitario potrà essere adottata relativamente all'utilizzazione o al divieto delle cellule staminali embrionali. Di conseguenza, la normativa circa la loro utilizzazione o divieto deve restare di competenza nazionale. Se, peraltro, venissero autorizzati usi particolari di tali cellule in un determinato Stato membro, è indispensabile garantire che tutte le prescrizioni necessarie per tutelare la salute pubblica e garantire il rispetto dei diritti fondamentali siano effettivamente applicate in modo armonizzato in tutta la Comunità¹⁶.

La presente proposta dovrebbe seguire la stessa logica: il progetto di regolamento non deve interferire con le legislazioni nazionali che vietano o limitano l'utilizzazione di tipi determinati di cellule umane o animali nonché la vendita, la fornitura o l'utilizzazione di medicinali basati su tali cellule. Per chiarire questo punto nella proposta figurano prescrizioni esplicite.

¹⁴ GU C 364 del 18.12.2000, pag. 1.

¹⁵ <http://conventions.coe.int/treaty/en/Treaties/Word/164.doc>.

¹⁶ Considerando (12) e articolo 4, paragrafo 3 della direttiva 2004/23/CE.

Come illustrato nella direttiva 2004/23/CE, i prodotti derivati da tessuti e cellule umani debbono basarsi sulla filosofia della donazione volontaria e gratuita, dell'anonimato del donatore e del destinatario, dell'altruismo del donatore e della solidarietà tra donatore e destinatario. Le donazioni volontarie e gratuite di tessuti e cellule rappresentano un elemento che può contribuire agli elevati livelli di sicurezza per i tessuti e le cellule e di conseguenza alla tutela della salute umana.

3.6. Aspetti relativi alla competitività

Il fatto che i medicinali per terapie avanzate rientrino nel quadro generale normativo dei medicinali implica che tutti gli incentivi e le disposizioni già esistenti relativamente alla competitività in tale ambito si applicano direttamente a tali prodotti. Tra questi possiamo citare:

- un accesso diretto e armonizzato al mercato comunitario tramite un'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio, indipendentemente dai divieti nazionali di cui alla sezione 3.5;
- un periodo di protezione dei dati armonizzati (la cosiddetta norma '8+2+1')¹⁷;
- la possibilità per un prodotto di essere designato come medicinale orfano¹⁸;
- la possibilità di una procedura di valutazione accelerata¹⁹;
- la facoltà di ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio a determinate condizioni e autorizzazioni in circostanze eccezionali²⁰;
- incentivi finanziari e assistenza amministrativa specifici per le piccole e medie imprese (PMI)²¹.

Inoltre, la proposta prevede incentivi ulteriori e specifici:

- una riduzione del 90% dei diritti di consulenza scientifica spettanti all'EMA per le terapie avanzate, a prescindere dall'ampiezza economica del richiedente;
- un sistema di valutazione e certificazione preliminari della qualità e della sicurezza dei dati non clinici da parte dell'Agenzia, indipendentemente da eventuali domande di autorizzazione all'immissione in commercio, per le PMI che operano nel campo dei medicinali per terapie avanzate. Il sistema è destinato ad aiutare le PMI incentrate sugli aspetti preliminari dello sviluppo ma che non svolgono esse stesse le successive prove cliniche. La certificazione dei dati inerenti allo "sviluppo preliminare" da parte dell'Agenzia fornirà un notevole vantaggio di vendita alle imprese che vogliono cedere la propria tecnologia ad imprese di maggiori dimensioni.

¹⁷ Articolo 14, paragrafo 11 del regolamento (CE) n. 726/2004.

¹⁸ Regolamento (CE) n. 141/2000, GU L 18 del 22.01.2000, pag. 1.

¹⁹ Articolo 14, paragrafo 9 del regolamento (CE) n. 726/2004.

²⁰ Articolo 14, paragrafi 7 e 8 del regolamento (CE) n. 726/2004.

²¹ Articolo 70, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione²²,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo²³,

visto il parere del Comitato delle regioni²⁴,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato²⁵,

considerando quanto segue:

- (1) I recenti progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare hanno comportato lo sviluppo di terapie avanzate, quali la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l'ingegneria tissutale. Questo settore emergente della biomedicina offre nuove opportunità per il trattamento di malattie o disfunzioni del corpo umano.
- (2) Ove tali prodotti siano presentati come atti a trattare o a prevenire malattie negli esseri umani o vengano utilizzati o somministrati ad essere umani al fine di ristabilire, correggere o modificare funzioni fisiologiche con un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, essi rappresentano medicinali biologici ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2 e dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano²⁶. Di conseguenza, lo scopo principale delle norme relative alla loro produzione, distribuzione ed utilizzazione deve essere quello di garantire la tutela della sanità pubblica.
- (3) Per motivi di chiarezza, prodotti terapeutici complessi richiedono precise definizioni giuridiche. Nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE figurano le definizioni dei

²²

²³ GU C, , pag.

²⁴ GU C, , pag.

²⁵ GU C, , pag.

²⁶ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2004/27/CE (GU L 136 del 30.04.2004, pag. 34).

medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica, mentre rimane da fissare la definizione giuridica dei prodotti di ingegneria tissutale.

- (4) A motivo della novità, della complessità e della specificità tecnica dei medicinali per terapie avanzate, per garantire la libera circolazione di tali prodotti nella Comunità nonché l'efficace funzionamento del mercato interno nel settore della biotecnologia occorre elaborare norme su misura e armonizzate.
- (5) È indispensabile che i medicinali per terapie avanzate siano regolamentati ove essi siano destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale, ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE. Non rientrano quindi nel campo di applicazione del presente regolamento i medicinali per terapie avanzate preparati interamente in un ospedale e in esso utilizzati per un paziente determinato, dietro prescrizione medica.
- (6) La regolamentazione dei medicinali per terapie avanzate a livello comunitario non deve interferire con le decisioni adottate dagli Stati membri circa l'opportunità di autorizzare o meno questo o quel tipo di cellule umane, ad esempio cellule staminali embrionali o cellule animali. Essa non dovrebbe inoltre incidere sull'applicazione della legislazione nazionale che proibisce o limita la vendita, la fornitura o l'utilizzazione di medicinali contenenti, consistenti in/derivati da tali cellule.
- (7) Il presente regolamento rispetta i diritti fondamentali e osserva i principi figuranti nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea²⁷ e tiene inoltre conto della convenzione per la protezione dei diritti e della dignità umani nei confronti dell'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti umani e biomedicina.
- (8) Tutti i moderni medicinali biotecnologici attualmente regolamentati a livello comunitario sono già soggetti ad una procedura centralizzata di autorizzazione, che prevede un'unica valutazione scientifica della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del prodotto, effettuata conformemente alle norme più elevate da parte dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (di seguito "l'Agenzia"). Onde far fronte alla penuria di competenze comunitarie, garantire un elevato livello di valutazione scientifica dei medicinali nella Comunità, conservare la fiducia dei pazienti e dei professionisti medici nella valutazione e facilitare l'accesso al mercato comunitario di tale tecnologie innovative occorre che la procedura di cui sopra sia obbligatoria anche per i medicinali per terapie avanzate.
- (9) D'altro canto, la valutazione di medicinali per terapie avanzate richiede spesso competenze molto specifiche, che esulano dal settore farmaceutico tradizionale e riguardano casi limite connessi ad altri settori, quali la biotecnologia o i dispositivi medici. Per tale motivo occorre istituire, in seno all'Agenzia, un comitato per le terapie avanzate, che il comitato per i medicinali per uso umano dovrà consultare in merito alla valutazione dei dati relativi ai medicinali per terapie avanzate prima di formulare il proprio parere scientifico definitivo. Inoltre, il comitato per le terapie

²⁷

GU C 364 del 18.12.2000, pag. 1.

avanzate potrà essere consultato per la valutazione di altri medicinali che richiedano una consulenza specifica nella sua sfera di competenza.

- (10) Il comitato per le terapie avanzate dovrà riunire tutti i migliori esperti comunitari nel campo dei medicinali per terapie avanzate. La composizione del comitato per terapie avanzate dovrà garantire un'adeguata copertura dei settori scientifici connessi con le terapie avanzate, inclusi terapia genica, terapia cellulare, ingegneria tissutale, dispositivi medici, farmacovigilanza ed etica. Dovranno essere altresì rappresentate associazioni di pazienti e medici con un'esperienza scientifica nel settore dei medicinali per terapie avanzate.
- (11) Per garantire la coerenza scientifica e l'efficacia del sistema, l'Agenzia dovrà provvedere al coordinamento tra il comitato per le terapie avanzate e altri comitati, gruppi consultivi e gruppi di lavoro dell'Agenzia, in particolare il comitato per i medicinali per uso umano, il comitato per i medicinali orfani e il gruppo di lavoro per la consulenza scientifica.
- (12) Occorre che i medicinali per terapie avanzate siano soggetti agli stessi principi normativi degli altri tipi di medicinali biotecnologici. Peraltro, le prescrizioni tecniche, in particolare il tipo e la quantità di dati di qualità, nonché dei dati preclinici e clinici necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto possono essere altamente specifiche. Mentre tali prescrizioni figurano già nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE per i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica, esse devono essere ancora fissate per i prodotti di ingegneria tissutale. A tal fine occorre una procedura caratterizzata da una flessibilità sufficiente in modo da tener conto facilmente della rapida evoluzione della scienza e della tecnologia.
- (13) La direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004²⁸, stabilisce la definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Il regolamento proposto non deroga ai principi fondamentali fissati in tale direttiva, ma li integra con prescrizioni supplementari, se del caso. Ove i medicinali per terapie avanzate contengano cellule o tessuti umani, la direttiva 2004/23/CE va applicata unicamente per quanto riguarda la donazione, l'approvvigionamento e il controllo, in quanto gli altri aspetti sono contemplati dal presente regolamento.
- (14) Di massima le cellule o i tessuti umani contenuti nei medicinali per terapie avanzate debbono provenire da donazioni volontarie e gratuite. Le donazioni volontarie e gratuite di tessuti e cellule rappresentano un elemento che può contribuire agli elevati livelli di sicurezza per i tessuti e le cellule e di conseguenza alla tutela della salute umana.
- (15) Occorre che le prove cliniche per medicinali per terapie avanzate siano svolte conformemente ai principi fondamentali e alle prescrizioni etiche di cui alla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della

²⁸

GU L 102 del 7.04.2004, pag. 48.

sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano²⁹. Occorre peraltro fissare norme specifiche per i medicinali per terapie avanzate, adeguando la direttiva 2005/28/CE, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali³⁰ al fine di tener pienamente conto delle caratteristiche tecniche specifiche dei medicinali per terapie avanzate.

- (16) Occorre che la fabbricazione di medicinali per terapie avanzate sia conforme ai principi della buona pratica di fabbricazione, fissati nella direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione³¹. Occorre inoltre elaborare linee direttrici specifiche per i medicinali per terapie avanzate, in modo da rispecchiare in modo adeguato la natura particolare del loro processo di fabbricazione.
- (17) I medicinali per terapie avanzate possono includere dispositivi medici o dispositivi medici impiantabili attivi. Tali dispositivi debbono soddisfare le disposizioni essenziali di cui alla direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici³² e alla direttiva 90/385/CEE del Consiglio, del 20 giugno 1990, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi³³, al fine di garantire un adeguato livello di qualità e di sicurezza.
- (18) Occorre elaborare norme specifiche al fine di adeguare le disposizioni della direttiva 2001/83/CE in materia di riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo alle specificità tecniche dei medicinali per terapie avanzate.
- (19) Il controllo a lungo termine dei pazienti e la farmacovigilanza costituiscono aspetti fondamentali dei medicinali per terapie avanzate. Ove giustificato da motivi di sanità pubblica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà quindi istituire un sistema adeguato di gestione dei rischi per fare fronte a tali situazioni.
- (20) Un sistema che consenta una completa rintracciabilità del paziente, del prodotto e delle sue materie prime è essenziale per controllare la sicurezza dei medicinali per terapie avanzate. Occorre che l'istituzione e la gestione di tale sistema siano effettuate in modo da garantire la coerenza e la compatibilità con i requisiti di rintracciabilità di cui alla direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda i tessuti e le cellule umani, e alla direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE³⁴. Il sistema di rintracciabilità deve

²⁹ GU L 121 dell'1.05.2001, pag. 34.

³⁰ GU L 91, del 9.4.2005, pag. 13.

³¹ GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22.

³² GU L 169 del 12.07.1993, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dal regolamento (CE) n. 1882/2003 del Parlamento e del Consiglio (GU L 284 del 31.10.2003, pag. 1).

³³ GU L 189 del 20.07.1990, pag. 17. Direttiva modificata da ultimo dal regolamento (CE) n. 1882/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 284 del 31.10.2003, pag. 1).

³⁴ GU L 33 dell'8.02.2003, pag. 30.

altresì rispettare le disposizioni della direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati³⁵.

- (21) Dato che in questo settore la scienza è in rapida evoluzione, occorre che le imprese che mettono a punto medicinali per terapie avanzate possano poter chiedere pareri scientifici all'Agenzia, anche per quanto riguarda le attività successive all'autorizzazione. A titolo di incentivo, occorre mantenere al minimo i diritti spettanti per tali consulenze scientifiche.
- (22) Occorre che l'Agenzia sia autorizzata a formulare raccomandazioni scientifiche riguardo alla conformità di un determinato prodotto a base di cellule o di tessuti ai criteri scientifici che definiscono i medicinali per terapie avanzate in modo di affrontare, il più presto possibile, gli aspetti al limite con altri settori, quali quello cosmetico o dei dispositivi medici, che potrebbero porsi con l'evolversi della scienza.
- (23) Gli studi necessari per dimostrare la qualità e la sicurezza non clinica dei medicinali per terapie avanzate sono spesso svolti da piccole e medie imprese. Al fine di stimolare l'effettuazione di tali studi, occorre istituire un sistema di valutazione e di certificazione dei risultati da parte dell'Agenzia, indipendentemente da qualsiasi domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Il sistema dovrebbe altresì agevolare la valutazione di qualsiasi ulteriore domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata sugli stessi dati.
- (24) Al fine di tener conto degli sviluppi scientifici e tecnici, occorre che la Commissione sia autorizzata ad adottare qualsiasi modifica necessaria in merito alle prescrizioni tecniche applicabili alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali per terapie avanzate, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo.
- (25) Occorre prevedere disposizioni riguardo all'elaborazione di una relazione sull'attuazione del presente regolamento alla luce dell'esperienza acquisita, con particolare attenzione ai vari tipi di medicinali per terapie avanzate autorizzati.
- (26) Si è tenuto conto dei pareri del comitato scientifico dei medicinali e dei dispositivi medici, per quanto riguarda l'ingegneria dei tessuti, e del gruppo europeo per l'etica delle scienze e delle nuove tecnologie, nonché dell'esperienza internazionale acquisita in questo settore.
- (27) Le misure necessarie per l'attuazione del presente regolamento debbono essere adottate in conformità della decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione³⁶.
- (28) Di conseguenza occorre modificare la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce

³⁵ GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31. Direttiva modificata dal regolamento (CE) n. 1882/2003 (GU L 284 del 31.10.2003, pag. 1).

³⁶ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali³⁷,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPITOLO 1

OGGETTO E DEFINIZIONI

Articolo 1

Oggetto

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

Articolo 2

Definizioni

1. Oltre alle definizioni di cui all'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 3, lettere a) - l) ed o) – q) della direttiva 2004/23/CE, ai fini del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni:
 - (a) per medicinale per terapia avanzata si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano:
 - medicinali di terapia genica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;
 - medicinali di terapia cellulare somatica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;
 - prodotti di ingegneria tissutale quali definiti al punto (b);
 - (b) per prodotto di ingegneria tissutale si intende un prodotto che:
 - contiene o consiste in cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale; oppure
 - è presentato come avente proprietà atte a ristabilire, correggere o modificare un tessuto umano oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine.

³⁷ GU L 136 del 30.04.2004, pag. 1.

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

- (c) per cellule o tessuti di ingegneria genetica si intendono cellule o tessuti che soddisfano almeno uno dei requisiti di cui all'allegato I;
 - (d) per medicinali per terapie avanzate combinate si intendono medicinali per terapie avanzate che soddisfano le seguenti condizioni:
 - essi devono contenere, come parte integrante del prodotto, uno o più dispositivi medici ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera a) della direttiva 93/42/CEE o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera c) della direttiva 90/385/CEE;
 - la loro parte cellulare o tissutale deve essere capace di agire sul corpo umano in modo che non possa considerarsi accessorio a quello dei dispositivi in parola.
2. Un medicinale per terapia avanzata contenente cellule o tessuti sia autologhi (provenienti dal paziente stesso) e allogenici (provenienti da un altro essere umano) deve essere considerato destinato ad uso allogenico.
 3. Un prodotto che rientri eventualmente nella definizione di “prodotto dell'ingegneria tissutale” e di “medicinale di terapia cellulare somatica” va considerato come un prodotto dell'ingegneria tissutale.

CAPITOLO 2

PRESCRIZIONI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Articolo 3

Donazione, approvvigionamento e sperimentazione

Ove il medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, la donazione, l'approvvigionamento e la sperimentazione di tali cellule o tessuti si svolgeranno conformemente alle prescrizioni di cui alla direttiva 2004/23/CE.

Articolo 4

Prove cliniche

1. Ai prodotti di ingegneria tissutale si applicano le norme di cui all'articolo 6, paragrafo 7, e all'articolo 9, paragrafi 4 e 6 della direttiva 2001/20/CE per quanto riguarda i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica.

2. Conformemente alla procedura di cui all'articolo 26, paragrafo 2, la Commissione modifica la direttiva 2005/28/CE al fine di tener conto delle caratteristiche specifiche dei medicinali di terapia avanzate.
3. La Commissione elabora orientamenti particolareggiati sulla buona pratica clinica propria dei medicinali per terapie avanzate.

Articolo 5

Buona prassi di fabbricazione

La Commissione pubblica orientamenti particolareggiati consoni ai principi della buona prassi di fabbricazione e propri dei medicinali per terapie avanzate.

Articolo 6

Aspetti specifici dei dispositivi medici

4. Un dispositivo medico che forma parte di un medicinale per terapia avanzata combinata deve soddisfare le prescrizioni fondamentali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE.
5. Un dispositivo medico impiantabile attivo che forma parte di un medicinale per terapia avanzata combinata deve soddisfare le prescrizioni fondamentali di cui all'allegato I della direttiva 90/385/CEE.

Articolo 7

Prescrizioni specifiche per i prodotti di ingegneria tessutale

Oltre alle prescrizioni di cui all'articolo 6, paragrafo 1 del regolamento (CE) n. 726/2004, le domande di autorizzazione per prodotti dell'ingegneria tessutale debbono essere corredate di una descrizione delle caratteristiche fisiche e dell'efficacia del prodotto e di una descrizione dei metodi di progettazione del prodotto, conformemente all'allegato I della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 8

Prescrizioni tecniche

Conformemente alla procedura di cui all'articolo 26, paragrafo 2 del presente regolamento, la Commissione modifica l'allegato I della direttiva 2001/83/CE al fine di fissare le prescrizioni tecniche specifiche per i prodotti di ingegneria tessutale, in particolare per quelli di cui all'articolo 7, onde tener conto dell'evoluzione scientifica e tecnica.

CAPITOLO 3

PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Articolo 9

Procedura di valutazione

6. Il comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, di seguito denominata "l'Agenzia", consulta il comitato per le terapie avanzate circa le valutazioni scientifiche di medicinali per terapie avanzate necessarie per formulare i pareri scientifici di cui all'articolo 5, paragrafi 2 e 3 del regolamento (CE) n. 726/2004. Il comitato per le terapie avanzate viene altresì consultato in caso di riesame del parere a titolo dell'articolo 9, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004.
7. Il relatore o co-relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano conformemente all'articolo 62 del regolamento (CE) n. 726/2004 è un membro del comitato per le terapie avanzate. Egli agisce inoltre come relatore o co-relatore per il comitato per le terapie avanzate.
8. Il parere formulato dal comitato per le terapie avanzate a titolo del paragrafo 1 viene trasmesso al presidente del comitato per i medicinali per uso umano il più presto possibile in modo da rispettare i termini di cui all'articolo 6, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004.
9. Ove il parere scientifico su un medicinale per terapia avanzata formulato dal comitato per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 5, paragrafi 2 e 3 del regolamento (CE) n. 726/2004 non sia conforme al parere del comitato per le terapie avanzate, il comitato per i medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione particolareggiata dei motivi scientifici che hanno comportato le divergenze.
10. L'Agenzia fissa procedure specifiche per l'applicazione dei paragrafi 1-4.

Articolo 10

Medicinali per terapie avanzate combinate

11. In caso di medicinali per terapie avanzate combinate, l'Agenzia valuta il prodotto nel suo complesso, inclusi eventuali dispositivi medici o dispositivi medici impiantabili attivi incorporati nel medicinale.
12. Ove il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo che forma parte di un medicinale per terapia avanzata sia già stato valutato da un organismo notificato conformemente alla direttiva 93/42/CEE o alla direttiva 90/385/CEE, l'Agenzia tiene conto dei risultati di tale valutazione nella propria valutazione del medicinale in questione.

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

CAPITOLO 4

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Articolo 11

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

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

Articolo 12

Imballaggio esterno/confezionamento primario

In deroga agli articoli 54 e 55, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE, i particolari di cui all'allegato III debbono figurare sull'imballaggio esterno dei medicinali per terapie avanzate o, se del caso, sul confezionamento primario.

Articolo 13

Confezionamento primario speciale

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

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

Articolo 14

Foglietto illustrativo

- 13. In deroga all'articolo 59, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE, il foglietto illustrativo per un medicinale per terapia avanzata deve essere redatto in conformità

del riassunto delle caratteristiche del prodotto e includere le informazioni di cui all'allegato IV, nell'ordine ivi indicato.

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

CAPITOLO 5

PRESCRIZIONI SUCCESSIVE ALL'AUTORIZZAZIONE

Articolo 15

Gestione dei rischi successivamente all'autorizzazione

15. Oltre alle prescrizioni in merito alla farmacovigilanza di cui agli articoli 21-29 del regolamento (CE) n. 726/2004, nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio il richiedente deve descrivere nei dettagli le misure previste per garantire il controllo dell'efficacia dei medicinali per terapie avanzate.
16. In particolari casi problematici, su parere dell'Agenzia la Commissione può chiedere che, come parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio, venga istituito un sistema di gestione dei rischi destinato ad identificare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai medicinali per terapie avanzate, inclusa una valutazione dell'efficacia del sistema, oppure che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio svolga studi specifici successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio da sottoporre all'Agenzia per riesame.

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

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

17. L'Agenzia informa immediatamente la Commissione circa il non rispetto, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle prescrizioni di cui al paragrafo 2.
18. L'Agenzia elabora orientamenti particolareggiati sull'applicazione dei paragrafi 1, 2 e 3.

Rintracciabilità

19. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per terapia avanzata istituisce e gestisce un sistema destinato a rintracciare il prodotto individuale e le sue materie prime, incluse tutte le sostanze entranti in contatto con tessuti o cellule, attraverso l'origine, la fabbricazione, l'imballaggio, il trasporto e la consegna all'ospedale, all'istituto o al laboratorio privato in cui il prodotto è utilizzato.
20. L'ospedale, l'istituto o il laboratorio privato in cui il prodotto di terapia avanzata è utilizzato istituisce e gestisce un sistema per la rintracciabilità del paziente e del prodotto. Tale sistema contiene particolari sufficienti a consentire il collegamento di ogni prodotto al paziente che l'ha ricevuto e viceversa.
21. Ove un medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al pari dell'ospedale, dell'istituto o del laboratorio privato in cui il prodotto viene utilizzato, garantisce che il sistema di rintracciabilità allestito conformemente ai precedenti paragrafi 1 e 2 sia complementare e compatibile con le prescrizioni di cui agli articoli 8 e 14 della direttiva 2004/23/CE relativamente a cellule e tessuti umani diversi dalle cellule ematiche e agli articoli 14 e 24 della direttiva 2002/98/CE relativamente alle cellule ematiche di origine umana.
22. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve conservare i dati di cui al primo paragrafo per un minimo di 30 anni dopo l'immissione del prodotto in commercio, oppure per un periodo più lungo ove richiesto dalla Commissione come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.
23. In caso di fallimento o di liquidazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ove l'autorizzazione all'immissione in commercio non sia trasferita ad un'altra persona giuridica, i dati di cui al primo paragrafo debbono essere trasferiti all'Agenzia.
24. In caso di sospensione, revoca o ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio permane soggetto agli obblighi di cui al primo, terzo e quarto paragrafi.
25. La Commissione elabora orientamenti particolareggiati quanto all'applicazione dei paragrafi 1-6, in particolare circa il tipo e la quantità di dati di cui al paragrafo 1.

CAPITOLO 6

INCENTIVI

Articolo 17

Consulenza scientifica

26. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può chiedere all'Agenzia la consulenza in materia di progettazione e di esecuzione della farmacovigilanza e del sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 15.
27. In deroga all'articolo 8, paragrafo 1 del regolamento (CE) n. 297/95, in materia di prodotti per terapie avanzate viene applicato uno sconto del 90% sui diritti spettanti all'Agenzia per consulenze del tipo di quelle di cui al paragrafo 1 e all'articolo 57, paragrafo 1, lettera n) del regolamento (CE) n. 726/2004.

Articolo 18

Raccomandazione scientifica circa la classificazione delle terapie avanzate

28. Il richiedente che sviluppa un prodotto basato su cellule o tessuti può chiedere una raccomandazione scientifica dell'Agenzia al fine di determinare se il prodotto in questione rientra, a livello scientifico, nella definizione di medicinale per terapia avanzata. Dopo consultazione con la Commissione, l'Agenzia fornisce tale raccomandazione.
29. Previa eliminazione di tutte le informazioni di natura commerciale riservata l'Agenzia pubblica sintesi delle raccomandazioni fornite conformemente al paragrafo 1.

Articolo 19

Certificazione della qualità e dei dati non clinici

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

Conformemente alle procedure di cui all'articolo 26, paragrafo 2, la Commissione fissa prescrizioni per la valutazione e la certificazione di tali dati.

CAPITOLO 7
COMITATO PER TERAPIE AVANZATE

Articolo 20

Comitato per le terapie avanzate

- 30. In seno all'Agenzia è istituito un comitato per le terapie avanzate.
- 31. Fatte salve disposizioni contrarie nel presente regolamento, al comitato per le terapie avanzate si applica il regolamento (CE) n. 726/2004.
- 32. Il direttore esecutivo dell'Agenzia è responsabile dell'adeguato coordinamento tra il comitato per le terapie avanzate e altri comitati dell'Agenzia, in particolare il comitato per i medicinali per uso umano e il comitato per i medicinali orfani, i relativi gruppi di lavoro e altri gruppi scientifici consultivi.

Articolo 21

Composizione del comitato per le terapie avanzate

- 33. Il comitato per le terapie avanzate si compone dei seguenti membri:
 - (a) cinque membri e cinque supplenti del comitato per i medicinali per uso umano, designati da quest'ultimo;
 - (b) un membro e un supplente designati da ogni Stato membro la cui competente autorità nazionale non sia rappresentata tra i membri e i supplenti designati dal comitato per i medicinali per uso umano;
 - (c) quattro membri designati dalla Commissione, a seguito di invito generale a manifestazione di interesse, due dei quali in rappresentanza di medici e due in rappresentanza di associazioni di pazienti.
- 34. Tutti i membri del comitato per le terapie avanzate vengono scelti in base alle loro qualifiche o esperienze scientifiche in materia di medicinali per terapie avanzate. Ai fini del paragrafo 1, punto (b), sotto il coordinamento del direttore esecutivo dell'Agenzia gli Stati membri cooperano affinché la composizione finale del comitato per le terapie avanzate rappresenti adeguatamente e in modo equilibrato i settori scientifici interessati dalle terapie avanzate, inclusi dispositivi medici, ingegneria tessutale, terapia genica, terapia cellulare, biotecnologia, farmacovigilanza, gestione dei rischi ed etica.
- 35. I membri del comitato per le terapie avanzate vengono designati per un periodo rinnovabile di tre anni. In occasione delle riunioni del comitato per le terapie avanzate, essi possono essere accompagnati da esperti.

- 36. Il comitato per le terapie avanzate elegge il proprio presidente tra i suoi membri per un mandato di tre anni rinnovabile una sola volta.
- 37. L'Agenzia pubblica i nominativi e le qualifiche scientifiche dei membri.

Articolo 22

Conflitti di interesse

- 38. I membri del comitato per le terapie avanzate e i relativi esperti si impegnano ad agire nell'interesse pubblico e in modo indipendente. Essi non devono avere interessi finanziari o di altro genere nel settore farmaceutico, dei dispositivi medici o della biotecnologia che potrebbero pregiudicare la loro imparzialità.
- 39. Eventuali interessi indiretti con l'industria farmaceutica, con il settore dei dispositivi medici e della tecnologia sono dichiarati nel registro di cui all'articolo 63, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Articolo 23

Compiti del comitato per le terapie avanzate

Il comitato per le terapie avanzate ha i seguenti compiti:

- (d) fornire consulenza al comitato per i medicinali per uso umano circa qualsiasi dato derivante dallo sviluppo di un medicinale per terapia avanzata, ai fini della formulazione di un parere sulla sua qualità, sicurezza ed efficacia;
- (e) su richiesta del comitato per i medicinali per uso umano, fornire consulenza su qualsiasi medicinale che eventualmente richieda, per la valutazione della sua qualità, sicurezza o efficacia, competenze in uno dei settori scientifici di cui all'articolo 21, paragrafo 2;
- (f) fornire consulenza su ogni aspetto connesso ai medicinali per terapie avanzate su richiesta del direttore esecutivo dell'Agenzia o della Commissione;
- (g) fornire assistenza sul piano scientifico per l'elaborazione di qualsiasi documento connesso al raggiungimento degli obiettivi del presente regolamento;
- (h) su richiesta della Commissione, fornire competenza scientifica e consulenza su qualsiasi iniziativa comunitaria connessa allo sviluppo di medicinali e di terapie innovative che richiedano eventualmente competenze in uno dei settori scientifici di cui all'articolo 21, paragrafo 2.

CAPITOLO 8

DISPOSIZIONI GENERALI E FINALI

Articolo 24

Adeguamento degli allegati

In conformità della procedura di cui all'articolo 26, paragrafo 2, la Commissione modifica gli allegati I-IV al fine di adeguarli all'evoluzione scientifica e tecnica.

Articolo 25

Entro 5 anni dall'entrata in vigore del presente regolamento, la Commissione pubblica una relazione generale sulla sua applicazione, con informazioni approfondite circa i vari tipi di medicinali per terapie avanzate autorizzati nel quadro del presente regolamento.

Articolo 26

Procedura di comitato

40. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito a titolo dell'articolo 121, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE.
41. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto del disposto dell'articolo 8 della medesima.

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

Articolo 27

Modifiche al regolamento (CE) n. 726/2004

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

- (4) L'articolo 56 è così modificato:

- (a) Al paragrafo 1, è inserita la seguente lettera (d)a:

“(d)a dal comitato per le terapie avanzate;”

- (b) Al paragrafo 2, nella prima frase del primo capoverso “paragrafo 1, lettere da (a) a (d)” è sostituita da “paragrafo 1, lettere da (a) a (d)a”.

- (5) Nell'allegato è aggiunto il seguente punto 1a:

"1 a. Medicinali per terapie avanzate, quali definiti nel regolamento (CE) n. [...]/del Parlamento europeo e del Consiglio (Regolamento sui medicinali per terapie avanzate)*].

* GU L [...] del [...], pag. [...]."

Articolo 28

Modifiche alla direttiva 2001/83/CE

La direttiva 2001/83/CE è così modificata:

- (6) All'articolo 3 è aggiunto il seguente paragrafo 7:

"7. Qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n. [...]/del Parlamento europeo e del Consiglio (Regolamento sui medicinali per terapie avanzate)*], interamente preparato e utilizzato in un ospedale in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente.

* GU L [...] del [...], pag. [...]."

- (7) All'articolo 4 è aggiunto il seguente paragrafo 5:

"5. La presente direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati non ostano all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di cellule umane o animali nonché la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono o derivano da tali cellule. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione."

- (8) All'articolo 6, il primo capoverso del paragrafo 1 è sostituito dal capoverso seguente:

"Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio*, e secondo le disposizioni del regolamento (CE) n. [...]/del Parlamento europeo e del Consiglio (Regolamento sui medicinali per terapie avanzate)**].

* GU L 136 del 30.04.2004, pag. 1.

** GU L [...] del [...], pag. [...]."

Articolo 29

Periodo transitorio

42. I medicinali per terapie avanzate che sono già legalmente sul mercato comunitario conformemente alla legislazione nazionale o comunitaria al momento dell'entrata in vigore del presente regolamento debbono conformarsi a detto regolamento entro due anni dalla sua entrata in vigore.
43. In deroga all'articolo 3, paragrafo 1 del regolamento (CE) n. 297/95 all'Agenzia non spettano diritti per quanto riguarda le domande presentate per l'autorizzazione di medicinali per terapie avanzate di cui al paragrafo 1.

Articolo 30

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

Esso è applicabile [3 mesi dopo l'entrata in vigore]

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

Fatto a Bruxelles, il [...]

Per il Parlamento europeo
Il Presidente

Per il Consiglio
Il Presidente

ALLEGATO I
Punti di cui all'articolo 2, paragrafo 1, punto (c)

Per “prodotti di ingegneria cellulare o tessutale” si intendono cellule o tessuti che soddisfino almeno una delle condizioni seguenti:

- (9) Le cellule o i tessuti sono stati sottoposti ad una rilevante manipolazione che ha alterato le loro caratteristiche biologiche, le loro funzioni fisiologiche e le loro proprietà strutturali originali al fine di rigenerarli, ripararli o sostituirli.

Non si considerano come manipolazioni rilevanti le manipolazioni seguenti:

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

- (10) Le cellule o i tessuti non sono destinati ad essere utilizzati per la/le stessa/e funzione/i essenziale/i nel beneficiario e nel donatore.
- (11) Le cellule o i tessuti formano parte di un medicinale per terapia avanzata combinata.

ALLEGATO II
Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione del medicinale:

2. Composizione del prodotto:

2.1. descrizione generale del prodotto, se del caso con illustrazioni e immagini esplicative.

2.2. composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e in altre componenti del prodotto, la cui conoscenza è necessaria per una buona utilizzazione, somministrazione o impianto del prodotto. Se il prodotto contiene cellule o tessuti, occorre fornire una descrizione particolareggiata di tali cellule o tessuti e della loro origine specifica.

3. Forma farmaceutica.

4. Informazioni cliniche:

4.1. indicazioni terapeutiche;

4.2. dosaggio e istruzioni particolareggiate per l'uso, l'applicazione, l'impianto o la somministrazione ad adulti e, se del caso, a bambini o ad altri gruppi speciali della popolazione, eventualmente con illustrazioni e immagini esplicative;

4.3. controindicazioni;

4.4. speciali avvertenze e precauzioni per l'uso, incluse precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano o impiantano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente;

4.5. interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;

4.6. uso in caso di gravidanza e di allattamento;

4.7. effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine;

4.8. effetti collaterali negativi;

4.9. sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza).

5. Proprietà farmacologiche:

5.1. proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, se del caso;

5.2. dati preclinici di sicurezza.

6. Particolari sulla qualità:

6.1. elenco dei sistemi di conservazione e degli eccipienti, se del caso;

- 6.2. incompatibilità gravi, se del caso;
 - 6.3. data di scadenza per l'impiego, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario è stato aperto per la prima volta;
 - 6.4. precauzioni speciali da prendere per la conservazione;
 - 6.5. natura e contenuto del contenitore e di attrezzature speciali per l'uso, la somministrazione o l'impianto;
 - 6.6. precauzioni e istruzioni particolari per la manipolazione e l'eliminazione di un medicinale per terapia avanzata o di residui derivanti da tale prodotto, se del caso;
- 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
 - 8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
 - 9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
 - 10. Data della revisione del testo.

ALLEGATO III

Etichettatura

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

ALLEGATO IV
Foglietto illustrativo

a) Per l'identificazione del medicinale per terapia avanzata:

- (i) denominazione del medicinale per terapia avanzata e indicazione dei pazienti destinatari: bambini, ragazzi o adulti. Quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;
- (ii) categoria farmacoterapeutica o tipo di attività redatti in termini facilmente comprensibili dal paziente;
- (iii) ove il prodotto contenga cellule o tessuti, una descrizione di tali cellule o tessuti e la loro origine specifica;

b) le indicazioni terapeutiche;

(c) un elenco di informazioni necessarie prima di assumere o utilizzare il medicinale, tra cui:

- (i) controindicazioni;
- (ii) opportune precauzioni d'uso;
- (iii) forme di interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione (ad esempio, alcool, tabacco, alimenti), potenzialmente in grado di influenzare l'azione del medicinale;
- (iv) avvertenze particolari;
- (v) se del caso, possibili effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine;
- (vi) eccipienti, la cui conoscenza sia rilevante per l'uso sicuro ed efficace del medicinale e che rientrano negli orientamenti particolareggiati pubblicati a titolo dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE.

L'elenco deve altresì tener conto della situazione particolare di determinate categorie di utenti (bambini, donne incinte o che allattano, anziani, pazienti con quadri clinici specifici);

d) istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto; in particolare:

- (i) dosaggio;
- (ii) riepilogo del modo di utilizzazione, applicazione, somministrazione o impianto e, se del caso, della via di somministrazione;

ed all'occorrenza, in relazione alla natura del prodotto:

- (iii) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento in cui il medicinale può o deve venir somministrato;
- (iv) durata del trattamento, se deve essere limitata;

(v) modalità d'intervento in caso di dose eccessiva (ad esempio sintomi, interventi urgenti);

(vi) informazione circa la condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa la somministrazione di una o più dosi;

(vii) una raccomandazione particolare di consultare il medico o il farmacista, a seconda dei casi, per qualsiasi chiarimento sull'utilizzazione del prodotto;

e) descrizione degli effetti collaterali negativi che si possono osservare nel corso dell'uso normale del medicinale, con indicazione all'occorrenza delle contromisure da prendere; il paziente è espressamente invitato a comunicare al suo medico o al suo farmacista qualsiasi effetto collaterale negativo non descritto nel foglietto illustrativo;

f) riferimento alla data di scadenza che figura sull'imballaggio con:

(i) un'avvertenza contro qualsiasi superamento di tale data;

(ii) all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale;

(iii) all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;

(iv) completa composizione qualitativa e quantitativa;

(v) nominativo e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, nominativo dei suoi rappresentanti designati negli Stati membri;

(vi) nome e indirizzo del fabbricante;

g) data in cui il foglietto illustrativo è stato rivisto l'ultima volta.

SCHEDA LEGISLATIVA FINANZIARIA

Settore politico: Mercato interno (articolo 95 del trattato CE)

Attività: Le politiche interessate sono:

- garantire un elevato livello di protezione sanitaria per i pazienti europei trattati con prodotti di terapie avanzate;
- facilitare l'accesso al mercato dei prodotti di terapie avanzate e il funzionamento del mercato interno in tale settore;
- promuovere la competitività delle imprese europee in tale settore, in particolare delle piccole e medie imprese.

DENOMINAZIONE DELL'AZIONE: Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004

1. LINEA(E) DI BILANCIO + DENOMINAZIONE

02 04 02 01 – Agenzia europea di valutazione dei medicinali — Sovvenzione a norma dei Titoli 1 e 2

02 04 02 02 – Agenzia europea di valutazione dei medicinali — Sovvenzione a norma del Titolo 3

2. DATI GLOBALI IN CIFRE

2.1. Dotazione totale dell'azione (Parte B):

La proposta esercita un impatto sull'EMA, ma non direttamente sugli stanziamenti del bilancio comunitario per l'azione. In allegato figura un calcolo particolareggiato dell'impatto sull'EMA.

2.2. Periodo di applicazione:

Si prevede che la proposta di regolamento sarà applicabile a partire dalla fine del 2007. L'impatto è stato calcolato per il periodo 2008-2012; si presume che l'impatto per il 2007 sia trascurabile.

2.3. Stima globale pluriennale delle spese:

Nessuna (cfr. sezione 10 per l'impatto stimato sull'EMA)

2.4. Compatibilità con la programmazione finanziaria e le prospettive finanziarie

[X] La proposta potrebbe imporre una riprogrammazione della corrispondente rubrica delle prospettive finanziarie.

2.5. Incidenza finanziaria sulle entrate:

[X] Nessuna incidenza finanziaria sulle entrate comunitarie.

3. CARATTERISTICHE DI BILANCIO

Natura della spesa		Nuova	Contributo EFTA	Contributo dei paesi candidati	Rubrica delle prospettive finanziarie
SNO	Dissociati	NO	SÌ	NO	N. 3 (1a)

4. BASE GIURIDICA

- Trattato che istituisce la Comunità europea , in particolare l'articolo 95.
- Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L136 del 30.4.2004, pag. 1).
- Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67, modificata dalla GU L136 del 30.4.2004, pag. 34).
- Regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, concernente i diritti spettanti all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 035 del 15.2.1995, pag. 1, modificata dal regolamento (CE) n. 2743/98 del Consiglio, del 14 dicembre 1998, GU L 345 del 19.12.98, pag. 3 e dal regolamento (CE) n. 494/2003 della Commissione, del 18 marzo 2003, GU L 73 del 19.3.2003, pag. 6; cfr. anche COM (2005) 106.

5. DESCRIZIONE E GIUSTIFICAZIONE

5.1. Necessità di un intervento comunitario

5.1.1. Obiettivi perseguiti

Principali obiettivi della proposta:

- garantire un elevato livello di protezione sanitaria per i pazienti europei trattati con prodotti di terapie avanzate;
- facilitare l'accesso al mercato dei prodotti di terapie avanzate;
- stimolare la competitività delle imprese europee che operano in questo campo;
- fornire una sicurezza giuridica generale.

La proposta contribuisce a tre obiettivi strategici della legislazione comunitaria in materia di medicinali:

- (12) garanzia di un'adeguata protezione sanitaria pubblica in tutta la Comunità;
- (13) contributo alla realizzazione del mercato interno nel settore farmaceutico;
- (14) miglioramento della competitività dell'industria farmaceutica e biotecnologica comunitaria.

5.1.2. Disposizioni adottate in relazione alla valutazione ex-ante

Sulla proposta della Commissione è stata svolta una valutazione dell'impatto che riguarda:

- l'esperienza acquisita con l'esistente legislazione comunitaria sui medicinali, dispositivi medici e tessuti e cellule umani;
- l'esperienza acquisita con i prodotti di terapia genica e di terapia cellulare somatica in seno all'EMA;
- consultazione approfondita con tutte le parti interessate;
- due studi sull'ingegneria tissutale umana condotti dall'Istituto degli studi per le prospettive tecnologiche (IPTS);
- l'esperienza acquisita con la legislazione in materia di cellule, tessuti umani e prodotti a base di cellule e tessuti negli Stati Uniti; e
- pubblicazioni sulla medicina rigenerativa in generale.

Nell'elaborazione della proposta di regolamento si è svolta un'approfondita consultazione con tutte le parti interessate:

- seminari e tavole rotonde;

- colloqui con le parti interessate;
- consultazioni pubbliche su Internet.

Nella formulazione della proposta si è tenuto pienamente conto dei feedback di tutte le parti interessate.

5.1.3. Disposizioni adottate a seguito della valutazione *ex post*

Quanto alla terapia genica e alla terapia cellulare somatica, la proposta si ispira alle esperienze acquisite con la legislazione esistente in materia di medicinali, dispositivi medici e tessuti e cellule umane, all'esperienza conseguita sui prodotti di terapia genica e di terapia cellulare somatica presso l'EMA e all'esperienza con la legislazione sui prodotti a base di cellule e tessuti umani negli Stati Uniti.

Per quanto riguarda l'ingegneria tissutale, non esiste attualmente un quadro di riferimento comunitario relativo a tali prodotti. Di conseguenza, è impossibile condurre a livello comunitario una valutazione *ex-post*. Si è peraltro analizzata e considerata l'esperienza acquisita a livello nazionale, in particolare nel Regno Unito, in Francia e in Germania.

5.2. Azione prevista e modalità dell'intervento di bilancio

Il raggiungimento di tali obiettivi e risultati può essere facilmente misurato, ad esempio in termini di:

- numero di domande di autorizzazione all'immissione in commercio per prodotti di terapie avanzate;
- numero di richieste di autorizzazioni all'immissione in commercio a determinate condizioni;
- numero di richieste di consulenza scientifica;
- numero di autorizzazioni all'immissione in commercio concesse;
- percentuale delle domande provenienti dalle PMI;
- numero di domande di studi successivamente all'immissione in commercio, piani e sistemi di gestione dei rischi a seguito dell'autorizzazione, risultati rispetto a tali piani.

5.3. Modalità di attuazione

Gestione centralizzata, indirettamente per delega a un organismo istituito dalle Comunità conformemente all'articolo 185 del Regolamento finanziario (EMA).

6. INCIDENZA FINANZIARIA

- la proposta di regolamento comporta implicazioni dirette per l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (cfr. sezione 10).

- Le terapie avanzate rappresentano un settore giovane, in rapida espansione in Europa. Di conseguenza, esistono vie abbastanza ampie di sviluppo possibile. Il quadro normativo costituisce unicamente uno dei fattori destinati ad influenzare il futuro di tale settore in rapida crescita, per il quale si dispongono unicamente di informazioni limitate e statiche. Le cifre indicate in questa sede vanno considerate unicamente come stime.

6.1. Incidenza finanziaria totale sulla parte B (per tutto il periodo di programmazione)

6.1.1. Intervento finanziario

Nessuno (cfr. sezione 10 dell'impatto stimato sull'EMEA)

6.1.2. Assistenza tecnica ed amministrativa, spese d'appoggio e spese relative alle tecnologie dell'informazione (stanziamenti d'impegno)

Nessuna (cfr. sezione 10 per l'impatto stimato sull'EMEA)

6.2. Calcolo dei costi per ciascuna delle misure previste nella parte B (per tutto il periodo di programmazione)

Nessuno (cfr. sezione 10 per l'impatto stimato sull'EMEA)

7. INCIDENZA SU PERSONALE E SPESE AMMINISTRATIVE

7.1. Incidenza sulle risorse umane

Nessuno (cfr. sezione 10 per l'impatto stimato sull'EMEA)

7.2. Incidenza finanziaria globale delle risorse umane

Nessuna (cfr. sezione 10 per l'impatto stimato sull'EMEA)

7.3. Altre spese amministrative derivanti dall'azione

Nessuna (cfr. sezione 10 per l'impatto stimato sull'EMEA)

8. CONTROLLO E VALUTAZIONE

8.1. Sistema di controllo

Gli effetti della proposta si prestano per la maggior parte ad una misurazione diretta. Inoltre, gli articoli 67-70 del regolamento (CE) n. 726/2004 fissano le disposizioni finanziarie per l'elaborazione, l'esecuzione, il controllo e la relazione annuali del bilancio EMEA, incluse le entrate derivanti da diritti versati dalle imprese e i costi della valutazione, della supervisione e del controllo posteriore all'autorizzazione dei medicinali. Adeguati dati di controllo nel campo delle terapie avanzate verranno raccolti nel contesto dell'attuazione di tali articoli e delle disposizioni della presente proposta.

8.2. Modalità e periodicità della valutazione

Mediante una relazione annuale l'EMEA fornirà annuale un'analisi delle esperienze acquisite a seguito dell'applicazione del presente regolamento.

9. MISURE ANTIFRODE

L'Agenzia europea di valutazione dei medicinali dispone di specifici meccanismi e procedure di controllo del bilancio. Il comitato di gestione, che riunisce rappresentanti degli Stati membri, della Commissione e del Parlamento europeo, adotta il bilancio (articolo 66, lettera f) del regolamento (EC) n. 726/2004), nonché le disposizioni finanziarie interne (articolo 66, lettera g)). Ogni anno la Corte dei conti europea esamina l'esecuzione del bilancio (articolo 68, paragrafo 3).

Si applicano all'EMEA senza limitazioni le disposizioni del regolamento (CE) n. 1073/1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 maggio 1999, relativo alle indagini svolte dall'Ufficio europeo per la lotta antifrode (OLAF). Il 1° giugno 1999 è stata già adottata una decisione riguardo alla cooperazione con l'OLAF (EMEA/D/15007/99).

Infine, il sistema di gestione della qualità applicato dall'Agenzia prevede un riesame continuo, al fine di garantire che siano seguite le procedure corrette e che esse siano pertinenti ed efficaci. Come parte del processo, ogni anno sono effettuate varie revisioni contabili interne.

10. ALLEGATO: CALCOLO PARTICOLAREGGIATO DELL'IMPATTO FINANZIARIO DELLA PROPOSTA SULLE ENTRATE E SULLE SPESE DELL'EMEA

Introduzione

La proposta comporta una serie di impatti sull'EMEA tra i quali:

- (1) l'istituzione di un nuovo comitato con relativa infrastruttura;
- (2) nuove domande presentate mediante la procedura centralizzata, per le quali i richiedenti dovranno versare un contributo (diritto).

I costi relativi al punto (1) possono essere stimati per analogia con comitati già esistenti.

Le spese e le entrate concernenti il punto (2) sono più difficili da prevedere, in quanto dipenderanno da fattori esterni (ad esempio, sviluppo del settore, investimenti in capitale di rischio nel settore, ecc.) che esulano dall'ambito della proposta.

Metodologia

Ipotesi sulle entrate

- I diritti pagabili dai richiedenti si fondano in genere sui diritti medi per il 2004, forniti dall'EMEA e basati sul regolamento (CE) n. 297/95³⁸ del Consiglio. Non viene tenuto conto dell'inflazione.
- Si presume attorno all'80% il tasso di riuscita delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.
- Sono indicati i vari tipi di servizi fornito dall'Agenzia (ad esempio, valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, variazioni, consulenza scientifica, ecc.). Viene operata una distinzione tra medicinali orfani designati, ai quali si applicano particolari riduzioni supplementari dei diritti³⁹, e altri medicinali. I diritti per i controlli rappresentano un importo forfettario, mentre sono escluse le spese di viaggio.
- Il calcolo tiene conto delle speciali riduzioni e dilazioni di pagamento dei diritti per le PMI, come disposto nel regolamento della Commissione che attua l'articolo 70, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004. Le principali disposizioni sono:
 - dilazione del pagamento del diritto (tassa) per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio fino alla fine della procedura di valutazione. L'importo per una domanda presentata nell'anno N è quindi imputato alle entrate dell'anno N+1;
 - riduzione del 90% dei diritti per consulenza scientifica, controllo e servizi scientifici. La riduzione dei diritti per consulenza scientifica si applica inoltre alle imprese diverse dalle PMI;
 - riduzione del 100% dei diritti per servizi amministrativi;
 - riduzione del 100% dei diritti per consulenza scientifica e servizi scientifici per medicinali orfani designati;
 - esenzione dai diritti (a certe condizioni) per la domanda di immissione in commercio: ove la consulenza scientifica sia stata richiesta e utilizzata anteriormente alla presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, la tassa per tale domanda dovrà essere versata soltanto se il risultato è positivo.
- I diritti medi per servizi scientifici sono stimati a 100.000 euro.

³⁸ GU L 035 del 15.2.1995, pag. 1, modificato dal regolamento (CE) n. 2743/98 del Consiglio, del 14 dicembre 1998, GU L 345 del 19.12.98, pag. 3 e dal regolamento (CE) n. 494/2003 della Commissione, del 18 marzo 2003, GU L 73 del 19.3.2003, pag. 6. Cfr. anche COM (2005) 106

³⁹ Cfr. regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU L 18 del 22.1.2000, pag.1) e <http://www.emea.eu.int>.

- Nei primi due anni, un certo numero di domande potrebbe dover essere valutato a titolo gratuito. Le cifre variano da 4 domande (2008:2; 2009:2) nello scenario prudenziale, a 11 (2008:6; 2009:5) nello scenario ottimistico. La valutazione di tali domande non comporta entrate, bensì costi (ad esempio, retribuzione dei relatori, esperti supplementari, ecc.). I servizi post-autorizzazione concernenti tali domande comportano le stesse entrate e le stesse spese di altre domande.

Ipotesi sui costi

Si ipotizzano i seguenti costi:

- costi per membro CAT, basati su 750 euro per membro/giorno, 2 giorni/riunione, 11 riunioni/anno;
- costi di segreteria, basati su 1,5-2 amministratori ETP (ETP: lavoratore equivalente a tempo pieno) e 1,5-3 assistenti ETP. I costi del personale sono quelli degli standard abituali EMEA, incluse le spese generali;
- costi per esperti supplementari, su una base *ad-hoc* a seconda del numero e della novità delle domande da valutare da parte dell'Agenzia; costi basati su 750 euro per esperto/giorno, 2 giorni/riunione, 11 riunioni/anno;
- costi di gestione delle riunioni e servizi di conferenza basati su ~2.500 euro al giorno/riunione, 2 giorni/riunione, 11 riunioni/anno;
- costi di valutazione, cioè retribuzione dei relatori e co-relatori, stimati al ~45% del totale dei diritti. Ciò è conforme agli abituali costi di valutazione per altri tipi di medicinali, forniti dall'EMA per il periodo 2003-2005⁴⁰;
- sviluppi nel settore TI, basi dati e altri costi connessi alla gestione e all'aggiornamento delle pratiche presso l'Agenzia. Per un dato anno N, si presume che tali costi siano proporzionali a $(1+\ln(A_N/A_{N-1}))$, in cui A_N rappresenta il numero di domande di autorizzazione all'immissione in commercio nell'anno N e A_{N-1} il numero di domande di autorizzazione all'immissione in commercio nell'anno N-1;
- seminari, formazioni e missioni EMEA nell'ambito del settore. Tenuto conto del ritmo in cui la scienza si evolve in questo campo, tali costi potrebbero non essere trascurabili. Si presume un incremento annuale del 10%.

Entro il 2007, l'EMA molto probabilmente istituirà una task force per preparare i lavori e le procedure fissati nella proposta. Si presume che tali lavori richiederanno 1 amministratore ETP e 1 assistente ETP, ma soltanto attraverso una riassegnazione interna. Di conseguenza, si presume che i costi per il 2007 saranno trascurabili.

⁴⁰

Cfr. anche allegato 7 della Relazione annuale 2004 dell'EMA.

Ipotesi sugli scenari

Vengono presentati tre scenari (prudentiale, medio, ottimistico):

- Scenario prudentiale: sviluppo molto lento nel settore delle terapie avanzate. Le PMI richiedono per lo più consulenza scientifica, e nei primi tre anni non si assiste a quasi alcuna domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, alcune pratiche vengono presentate all'Agenzia da parte di richiedenti diversi dalle PMI.
- Scenario ottimistico, basato sullo sviluppo esponenziale del settore. Un numero rilevante di domande, sia a livello di consulenza scientifica che di autorizzazione all'immissione in commercio vengono presentate da PMI e da richiedenti diversi dalle PMI.
- Scenario medio, basato su un moderato sviluppo del settore. Entro il 2011-2012 viene raggiunta una situazione stazionaria.

Risultati

I risultati appaiono nella figura 1. Nelle tabelle 1, 2 e 3 figurano cifre particolareggiate.

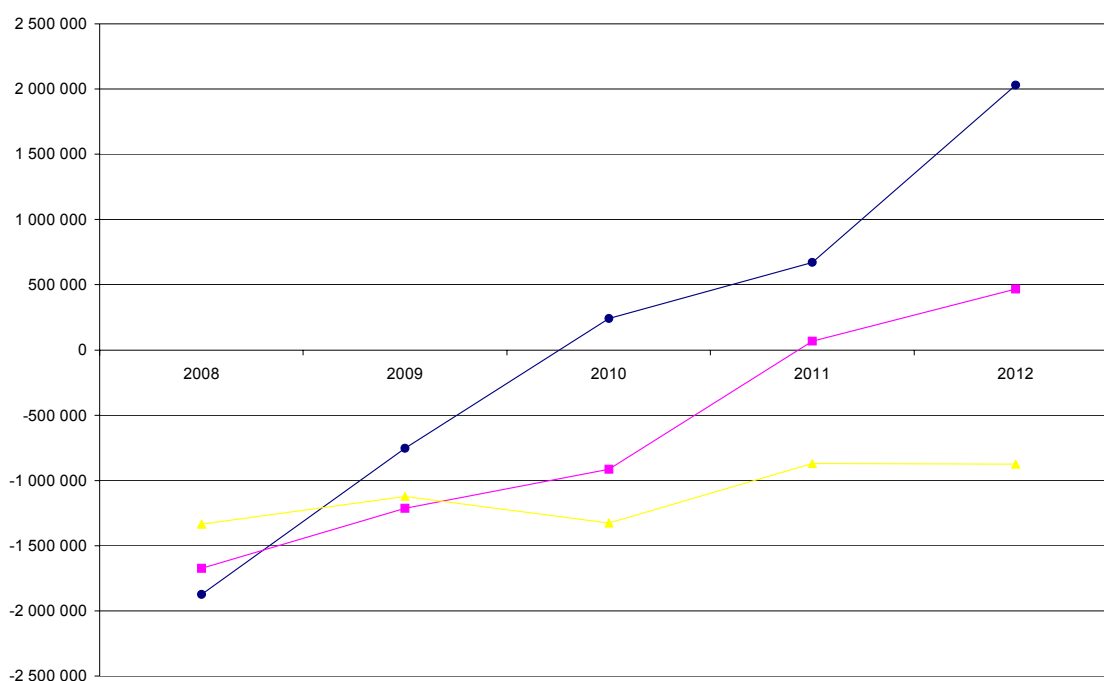


Figura 1 Terapie avanzate: Entrate – Spese. L'asse X rappresenta gli anni. L'asse Y rappresenta la differenza tra le entrate e le spese stimate, espresse in euro. Vengono raffigurati tre scenari: prudentiale (triangolini), medio (quadratini), e ottimistico (puntini).

I tracciati suggeriscono quanto segue:

- Durante i primi tre anni, nei tre scenari l'impatto finanziario è generalmente negativo. Ciò è dovuto principalmente ai costi derivanti dalla gratuità della valutazione delle domande nei due anni di "periodo transitorio" previsti nella

proposta. Peraltro, il massimo disavanzo annuale si colloca al di sotto di ~1,8 milioni di euro nel 2008 e al di sotto ~1,3 milioni di euro nel 2009 e nel 2010. Nello scenario ottimistico l'equilibrio è raggiunto già nel 2010.

- Nel periodo 2010-2012 l'impatto finanziario nello scenario prudenziale resta attorno a -1 milione di euro all'anno. Nello scenario ottimistico, l'impatto aumenta da un'eccedenza di ~+250.000 euro nel 2010 fino a ~+2,1 milioni di euro nel 2012. Nello scenario medio, l'impatto finanziario raggiunge l'equilibrio nel 2011 e si stabilizza attorno a ~+250.000 euro di eccedenza.
- Due incentivi finanziari previsti nella proposta potranno avere un impatto rilevante sull'EMA, comportando costi senza generare direttamente entrate: la riduzione del 90% dei diritti per la consulenza scientifica e i due anni di periodo transitorio di valutazione gratuita da parte dell'EMA di prodotti autorizzati prima dell'entrata in vigore del regolamento. Questi due provvedimenti sono motivati da due obiettivi:
 - sostenere la crescita di tale settore emergente e, di conseguenza, lo sviluppo di nuovi prodotti e cure per i pazienti;
 - facilitare una transizione indolore dal quadro normativo esistente a quello fissato nel presente regolamento, alleviando l'onere finanziario imposto ai richiedenti durante tale periodo.
- A prescindere dallo scenario, l'impatto finanziario della proposta non è trascurabile. Se ne deve quindi tener pienamente conto nelle procedure di bilancio, riesaminando i contributi comunitari a favore dell'EMA per il periodo 2008-2012. Tale impatto non va considerato a sé stante, ma in un contesto più ampio, assieme a tutta l'altra legislazione che potrebbe influire eventualmente sul bilancio EMA, ad esempio il regolamento della Commissione che attua l'articolo 70, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Entrate	Diritti	Speciali riduzioni § dilazioni di pagamento dei diritti	2008		2009		2010		2011		2012	
			N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domand e	Incidenza finanziaria	N° domand e	Incidenza finanziaria	N° domand e	Incidenza finanziaria
Domande nel periodo transitorio	232.000	Gratuito	4.0	0	4.0	0						
Nuove domande												
PMI												
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale non orfano	232.000	Dilazione del pagamento	1.0	0	1.0	0	3.0	0	4.0	0	5.0	0
Risultato positivo	232.000	0%	0	+0	1.0	+232.000	1.0	+232.000	3.0	+696.000	3.0	+696.000
Risultato negativo, nessuna consulenza scientifica	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	1.0	+232.000
Risultato negativo, con consulenza scientifica	232.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale orfano	116.000	Dilazione del pagamento	0	+0	0	+0	1.0	+0	1.0	+0	2.0	+0
Risultato positivo	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1.0	+116.000	1.0	+116.000
Risultato negativo, senza consulenza scientifica	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Risultato negativo, con consulenza scientifica	116.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Variazioni	50.000	0%	0	+0	2.0	+100.000	3.7	+183.333	5.4	+269.444	8.5	+424.537
Controlli	17.400	90%	3.8	+6.525	4.0	+6.960	5.0	+8.700	6.5	+11.310	9.0	+15.573
Diritto annuale	80.000	0%	0	+0	2.4	+192.000	4.8	+384.000	7.6	+608.000	12.4	+992.000
Consulenza scientifica												
Medicinale non orfano	52.200	90%	4.0	+20.880	10.0	+52.200	15.0	+78.300	18.0	+93.960	20.0	+104.400
Medicinale orfano	52.200	100%	2.0	+0	4.0	+0	4.0	+0	5.0	+0	5.0	+0
Servizi scientifici												
Medicinale non orfano	100.000	90%	4.0	+40.000	6.0	+60.000	8.0	+80.000	12.0	+120.000	12.0	+120.000
Medicinale orfano	100.000	100%	0	+0	1.0	+0	3.0	+0	4.0	+0	4.0	+0
Servizi amministrativi	5.800	100%	0	+0	0	+0	1.0	+0	2.0	+0	3.0	+0
Non PMI												
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale non orfano	232.000	0%	1.0	+232.000	1.0	+232.000	3.0	+696.000	5.0	+1.160.000	5.0	+1.160.000
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale orfano	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	2.0	+232.000	1.0	+116.000
Variazioni	50.000	0%	0	+0	2.0	+100.000	3.7	+183.333	5.4	+269.444	8.5	+424.537
Controlli	17.400	0%	1.0	+17.400	3.0	+52.200	3.9	+67.860	8.2	+142.158	8.5	+147.047
Diritto annuale	80.000	0%	0	+0	2.4	+192.000	4.8	+384.000	7.6	+640.000	12.4	+992.000
Consulenza scientifica												
Medicinale non orfano	52.200	90%	4.0	+20.880	10.0	+52.200	15.0	+78.300	18.0	+93.960	20.0	+104.400
Medicinale orfano	52.200	100%	2.0	+0	2.0	+0	3.0	+0	3.0	+0	4.0	+0
Servizi scientifici												
Medicinale non orfano	100.000	0%	5.0	+500.000	8.0	+800.000	10.0	+1.000.000	12.0	+1.200.000	13.0	+1.300.000
Medicinale orfano	100.000	0%	0	+0	2.0	+200.000	2.0	+200.000	3.0	+300.000	3.0	+300.000
Servizi amministrativi	5.800	0%	0	+0	0	+0	2.0	+11.600	3.0	+17.400	3.0	+17.400
Entrate complessive (A)				837.685		2.271.560		3.587.427		5.937.677		7.261.894
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio			6		6		7		12		13	
Autorizzazioni di immissione in commercio concesse			4.8		4.8		5.6		9.6		10.4	
Costi	Costo		2008		2009		2010		2011		2012	
			#ETP	Incidenza	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria
Costi di valutazione (onorari dei (co)relatori)				-1.350.473		-2.319.750		-3.170.847		-4.442.376		-5.218.403
Comitato per le terapie avanzate (CAT)												
Costi per membro CAT			31	-511.500	31	-511.500	31	-511.500	31	-511.500	31	-511.500
Costi di segreteria												
Personale amministrativo	150000		1.5	-225.000	1.5	-225.000	2.0	-300.000	2.0	-300.000	2.0	-300.000
Assistenti	126000		1.5	-189.000	1.5	-189.000	2.0	-252.000	2.0	-252.000	3.0	-378.000

Costi supplementari per esperti			3	-49.500	3	-49.500	3.5	-57.750	6.0	-99.000	6.5	-107.250
Servizi di gestione delle riunioni e delle conferenze				-55.000		-55.000		-55.000		-55.000		-55.000
Costi di sviluppi e di basi dati TI				-80.000		-80.000		-92.332		-142.099		-153.473
Seminari, formazioni, missioni EMEA				-50.000		-55.000		-60.500		-66.550		-73.205
Costi complessivi (B)				-2.510.473		-3.484.750		-4.499.929		-5.868.525		-6.796.831
Incidenza complessiva (A+B)				-1.672.788		-1.213.190		-912.502		69 152		465.064

Tabella 1: (Scenario medio) Incidenza finanziaria della proposta sull’EMEA I dati finanziari sono espressi in euro. Le cifre rappresentano unicamente stime indicative.

Tabella 2: (Scenario prudenziale) Incidenza finanziaria della proposta sull'EMEA I dati finanziari sono espressi in euro. Le cifre rappresentano unicamente stime indicative.

2008														2009			2010		2011		2012	
Entrate	Diritti	Speciali riduzioni § dilazioni di pagamento dei diritti	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria								
Domande nel periodo transitorio	232.000	Gratuito	2,0	0	2,0	0																
Nuove domande																						
PMI																						
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale non orfano	232.000	Dilazione del pagamento	0	0	0	0	1	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0								
Risultato positivo	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232.000	1,0	+232.000	1,0	+232.000								
Risultato negativo, nessuna consulenza scientifica	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0								
Risultato negativo, con consulenza scientifica	232.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0,0	+0	0,0	+0								
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale orfano	116.000	Dilazione del pagamento	0	+0	0	+0	1	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0								
Risultato positivo	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000	1,0	+116.000								
Risultato negativo, senza consulenza scientifica	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0								
Risultato negativo, con consulenza scientifica	116.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0								
Variazioni	50.000	0%	0	+0	0,7	+33.333	1,6	+77.778	2,3	+114.815	3,2	+162.346	3,2	+162.346								
Controlli	17.400	90%	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610								
Diritto annuale	80.000	0%	0	+0	0,8	+64.000	2,0	+160.000	3,2	+256.000	4,8	+384.000	4,8	+384.000								
Consulenza scientifica																						
Medicinale non orfano	52.200	90%	2,0	+10.440	4	+20.880	8,0	+41.760	11,0	+57.420	14,0	+73.080	14,0	+73.080								
Medicinale orfano	52.200	100%	0	+0	1,0	+0	2,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	3,0	+0								
Servizi scientifici																						
Medicinale non orfano	100.000	90%	3,0	+30.000	3,0	+30.000	5,0	+50.000	7,0	+70.000	7,0	+70.000	7,0	+70.000								
Medicinale orfano	100.000	100%	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	2,0	+0								
Servizi amministrativi	5.800	100%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	1,0	+0								
Non PMI																						
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale non orfano	232.000	0%	0	+0	1,0	+232.000	1,0	+232.000	2,0	+464.000	3,0	+696.000	3,0	+696.000								
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale orfano	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0,0	+0	0	0	0	0								
Variazioni	50.000	0%	0	+0	0,7	+33.333	1,6	+77.778	2,3	+114.815	3,2	+162.346	3,2	+162.346								
Controlli	17.400	0%	0	+0	2,0	+34.800	2,0	+34.800	1,5	+26.100	3,0	+52.200	3,0	+52.200								
Diritto annuale	80.000	0%	0	+0	0,8	+64.000	2,0	+160.000	3,2	+256.000	4,8	+384.000	4,8	+384.000								
Consulenza scientifica																						
Medicinale non orfano	52.200	90%	3,0	+15.660	5,0	+26.100	8,0	+41.760	10,0	+52.200	15,0	+78.300	15,0	+78.300								
Medicinale orfano	52.200	100%	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	3,0	+0								
Servizi scientifici																						
Medicinale non orfano	100.000	0%	3,0	+300.000	4,0	+400.000	4,0	+400.000	5,0	+500.000	6,0	+600.000	6,0	+600.000								
Medicinale orfano	100.000	0%	0	+0	1,0	+100.000	1	+100.000	1,0	+100.000	1,0	+100.000	1,0	+100.000								
Servizi amministrativi	5.800	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+5.800	2,0	+11.600	2,0	+11.600								
Entrate complessive (A)				358.710		1.041.057		1.378.486		2.367.760		3.124.481										
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio			2,0		3,0		3,0		4,0		5,0											
Autorizzazioni di immissione in commercio concesse			1,6		2,4		2,4		3,2		4,0											

2008														2009		2010		2011		2012	
Costi	Costo		#ETP	Incidenza	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria							
Costi di valutazione (onorari dei (co)relatori)				-607.995		-1.046.595		-1.443.715		-1.945.093		-2.546.726									
Comitato per le terapie avanzate (CAT)																					
Costi per membro CAT			31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500							

Costi di segreteria												
Personale amministrativo	150000		1,5	-225.000	1,5	-225.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000
Assistenti	126000		1,5	-189.000	1,5	-189.000	2,0	-252.000	2,0	-252.000	3,0	-378.000
Costi supplementari per esperti			1,0	-16.5000	1,5	-24.750	1,5	-24.750	2,0	-33.000	2,5	-41.250
Servizi di gestione delle riunioni e delle conferenze				-55.000		-55.000		-55.000		-55.000		-55.000
Servizi di sviluppo e di basi dati TI				-50.000		-70.273		-70.273		-90.490		-110.682
Seminari, formazioni, missioni EMEA				-40.000		-44.000		-48.400		-53.240		-58.564
Costi complessivi (B)				-1.694.995		-2.166.118		-2.705.638		-3.240.323		-4.001.722
Incidenza complessiva (A+B)				-1.336.285		-1.125.062		-1.327.153		-872.563		-877.241

Tabella 3: (Scenario ottimistico) Incidenza finanziaria della proposta sull'EMA I dati finanziari sono espressi in euro. Le cifre rappresentano unicamente stime indicative.

2008													2009		2010		2011		2012	
Entrate	Diritti	Speciali riduzioni \$ dilazioni di pagamento dei diritti	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria	N° domande	Incidenza finanziaria						
Domande nel periodo transitorio	232.000	Gratuito	6,0	0	5,0	0								0						
Nuove domande																				
PMI																				
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale non orfano	232.000	Dilazione del pagamento	2,0	0	2,0	0	4,0	0	7,0	0	7,0	0								
Risultato positivo	232.000	0%	0	+0	2,0	+464.000	1,0	+232.000	3,0	+696.000	6,0	+1.392.000								
Risultato negativo, nessuna consulenza scientifica	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232.000								
Risultato negativo, con consulenza scientifica	232.000	100%	0	+0	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	0	+0								
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale orfano	116.000	Dilazione del pagamento	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0								
Risultato positivo	116.000	0%	0	+0	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000	2,0	+232.000								
Risultato negativo, senza consulenza scientifica	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0								
Risultato negativo, con consulenza scientifica	116.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0								
Variazioni	50.000	0%	0	+0	3,7	+183.333	7,7	+386.111	10,8	+538.426	15,3	+765.355								
Controlli	17.400	90%	6,0	+10.440	6,0	+10.440	3,8	+6.525	6,8	+11.745	7,5	+13.050								
Diritto annuale	80.000	0%	0	+0	4,4	+352.000	10,0	+800.000	15,2	+1.216.000	22,8	+1.824.000								
Consulenza scientifica																				
Medicinale non orfano	52.200	90%	8,0	+41.760	15,0	+78.300	20,0	+104.400	25,0	+130.500	30,0	+156.600								
Medicinale orfano	52.200	100%	3,0	+0	5,0	+0	6,0	+0	8,0	+0	10,0	+0								
Servizi scientifici																				
Medicinale non orfano	100.000	90%	5,0	+50.000	8,0	+80.000	9,0	+90000	13,0	+130.000	14,0	+140.000								
Medicinale orfano	100.000	100%	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	5,0	+0	7,0	+0								
Servizi amministrativi	5.800	100%	0	+0	0	+0	2,0	+0	3,0	+0	4,0	+0								
Non PMI																				
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale non orfano	232.000	0%	3,0	+696.000	5,0	+1.160.000	7,0	+1.624.00	8,0	+1.856.000	7,0	+1.624.000								
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio - Medicinale orfano	116.000	0%	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000	2,0	+232.000	2,0	+232.000								
Variazioni	50.000	0%	0	+0	3,7	+183.333	7,7	+386.111	10,8	+538.426	15,3	+765.355								
Controlli	17.400	0%	2,3	+39.150	4,5	+78.300	7,0	+121.800	10,0	+174.000	10,0	+174.000								
Diritto annuale	80.000	0%	0	+0	4,4	+352.000	10,0	+800.000	15,2	+1.216.000	22,8	+1.824.000								
Consulenza scientifica																				
Medicinale non orfano	52.200	90%	8,0	+41.760	15,0	+78.300	18,0	+93.960	22,0	+114.840	25,0	+130.500								
Medicinale orfano	52.200	100%	2,0	+0	4,0	+0	6,0	+0	7,0	+0	8,0	+0								
Servizi scientifici																				
Medicinale non orfano	100.000	0%	7,0	+700.000	10,0	+1.000.000	12,0	+1.200.000	13,0	+1.300.000	13,0	+1.300.000								
Medicinale orfano	100.000	0%	1,0	+100.000	2,0	+200.000	4,0	+400.000	4,0	+400.00	5,0	+50.000								
Servizi amministrativi	5.800	0%	0	+0	1,0	+5.800	2,0	+11.600	3,0	+17.400	5,0	+29.000								
Entrate complessive (A)				1.679.110		4.341.807		6.488.507		8.687.337		11.333.860								
Domande di autorizzazione all'immissione in commercio			11,0		14,0		13,0		19,0		19,0									
Autorizzazioni di immissione in commercio concesse			8,8		11,2		10,4		15,2		15,2									

2008													2009		2010		2011		2012	
Costi	Costo		#ETP	Incidenza	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria	#ETP	Incidenza finanziaria						
Costi di valutazione (onorari dei (co)relatori)				-2.336.288		-3.829.935		-4.849.413		-6.531.976		-7.683.304								
Comitato per le terapie avanzate (CAT)																				
Costi per membro CAT			31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500								

Costi di segreteria												
Personale amministrativo	150000		1.5	-225.000	1.5	-225.000	2.0	-300.000	2.0	-300.000	2.0	-300.000
Assistenti	126000		1.5	-189.000	1.5	-189.000	2.0	-252.000	2.0	-252.000	3.0	-378.000
Costi supplementari per esperti			4.0	-66.000	5.1	-84.000	4.7	-78.000	6.9	-114.000	6.9	-114.000
Servizi di gestione delle riunioni e delle conferenze				-55.000		-55.000		-55.000		-55.000		-55.000
Servizi di sviluppo e di basi dati TI				-100.000		-124.116		-114.918		-158.528		-158.528
Seminari, formazioni, missioni EMEA				-70.000		-77.000		-84.700		-93.170		-102.487
Costi complessivi (B)				-3.552.788		-5.095.551		-6.245.531		-8.016.174		-9.302.820
Incidenza complessiva (A+B)				-1.873.678		-753.745		242.977		671.163		2.031.040