

Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss)

**zu der Unterrichtung durch die Bundesregierung
– Drucksache 16/419 Nr. 2.7 –**

**Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments
und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur
Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG)
Nr. 726/2004 (inkl. 15023/05 ADD 1)
KOM (2005) 567 endg.; Ratsdok. 15023/05**

A. Problem

Unter Hinweis auf einen bislang unvollständigen Regulierungsrahmen zielt die Europäische Kommission mit der Verordnung auf die Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus, die Harmonisierung des Marktzugangs, die Förderung der Wettbewerbsfähigkeit und eine hohe Flexibilität der technischen Anforderungen im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika, Tissue-Engineering-Produkte) ab und schlägt spezielle Vorschriften für die Zulassung, Überwachung und Pharmakovigilanz vor. Für alle Produkte wird eine zentrale Zulassung gefordert. Produkte, die in Krankenhäusern unter bestimmten Bedingungen hergestellt werden, sollen vom Geltungsbereich ausgenommen bleiben.

Im Zusammenhang mit der Ausweitung des zentralen Zulassungsverfahrens auch auf Arzneimittel für neuartige Therapien stellen sich Subsidiaritäts- und ethische Fragen, Fragen nach den Kosten und dem Aufwand für die Biotech-Industrie sowie mit Blick auf die geplante Ausnahme der Krankenhäuser von der Zulassungspflicht auch wettbewerbsrechtliche Fragen.

B. Lösung

Kenntnisnahme des Entwurfs des Verordnungsvorschlags und Annahme einer Entschließung, mit der die Bundesregierung aufgefordert wird, im Rahmen der Beratungen auf europäischer Ebene die vom Deutschen Bundestag eingenommene Position zu beachten und im Ausschuss für Gesundheit vor Verabschiedung des Gemeinsamen Standpunktes und vor der abschließenden Verabschiedung des Verordnungsvorschlags im Rat über das Ergebnis der Beratungen zu berichten. Insbesondere soll die Bundesregierung aktiv darauf hinwirken, dass es weder zu einer Überregulierung noch zu Sicherheitslücken oder ethischen Problemen kommt und das Subsidiaritätsprinzip gewahrt wird.

Einvernehmliche Kenntnisnahme der Vorlage und Annahme einer Entschließung mit den Stimmen der Fraktionen CDU/CSU, SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN bei Stimmenthaltung der Fraktionen FDP und DIE LINKE.

C. Alternativen

Kenntnisnahme der Vorlage ohne Annahme einer Entschließung bzw. Kenntnisnahme der Vorlage und Annahme einer alternativen Entschließung.

D. Kosten

Wurden im Ausschuss nicht erörtert.

Beschlussempfehlung

Der Bundestag wolle beschließen,

in Kenntnis der Unterrichtung – Drucksache 16/419 Nr. 2.7 – folgende Entschließung anzunehmen:

„I. Der Deutsche Bundestag begrüßt, dass die EU-Kommission

- mit dem Verordnungsvorschlag eine Vereinheitlichung der Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien und einheitliche Kriterien für die Sicherheit der Produkte (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und Tissue-Engineering-Produkte) anstrebt;
- mit ihrem Vorschlag in der Europäischen Gemeinschaft für hohe Qualität und Sicherheit Sorge tragen will;
- besonders für kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) einen erleichterten Marktzugang und administrative Hilfestellungen vorsieht wie Gebührenermäßigungen, Beratungen, Übersetzungen und Hilfe bei der Auswertung klinischer Studien.

II. Der Deutsche Bundestag fordert die Bundesregierung auf,

auf Ratsebene aktiv darauf hinzuwirken, dass

- es weder zu einer Überregulierung bei bereits eingeführten Verfahren und Produkten noch zu Sicherheitslücken bzw. ethischen Problemen bei zukünftigen gentherapeutischen Verfahren oder Nutzung von nicht autologen Stammzellen kommt;
- die Ausweitung des zentralen Zulassungsverfahrens auch auf Arzneimittel für neuartige Therapien noch einmal sorgfältig in Hinblick auf die sehr unterschiedlichen Kapazitäten in den Mitgliedstaaten geprüft wird und dass in Teilbereichen eine nationale Zulassung möglich bleibt, sofern die behördlichen Kapazitäten in einem Mitgliedstaat vorhanden sind (Subsidiarität);
- insbesondere in Fällen autologer oder gerichteter Zell- und Gewebespenden auf nationaler Ebene über die Zulassung der Verfahren bzw. Produkte entschieden wird;
- für die Herstellung und Abgabe von Arzneimitteln nach dieser Verordnung in Krankenhäusern grundsätzlich dieselben Qualitäts- und Sicherheitsregeln gelten wie in externen Unternehmen. Allerdings soll von einer Zulassungspflicht abgesehen werden, wenn Herstellung und Anwendung in einem Krankenhaus unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes stattfinden;
- bürokratische Hemmnisse vor allem für Start-ups und KMU so reduziert werden, dass durch das Zulassungsverfahren kein Investitionshemmnis entsteht;
- die in Deutschland bestehenden ethisch begründeten Regelungen durch die Verordnung nicht relativiert oder gar unterlaufen werden.

Die Bundesregierung wird außerdem aufgefordert, im Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestages vor Verabschiedung des Gemeinsamen Standpunktes und vor der abschließenden Verabschiedung des Verordnungsvorschlags im Rat über das Ergebnis der Beratungen zu berichten.“

Berlin, den 29. Juni 2006

Der Ausschuss für Gesundheit

Dr. Martina Bunge
Vorsitzende

Jens Ackermann
Berichtersteller

Bericht des Abgeordneten Jens Ackermann

I. Überweisung

Der Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (inkl. 15023/05 ADD 1) – KOM (2005) 567 endg.; Ratsdok. 15023/05 – wurde mit **Überweisungsdrucksache 16/419 Nr. 2.7** vom 20. Januar 2006 gemäß § 93 Abs. 1 GO-BT dem Ausschuss für Gesundheit zur federführenden Beratung sowie dem Ausschuss für Wirtschaft und Technologie und dem Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz zur Mitberatung überwiesen.

II. Wesentlicher Inhalt der Vorlage

Die Europäische Kommission begründet den Vorschlag unter Hinweis auf den bislang unvollständigen Regulierungsrahmen für diese neuartigen Therapien: Insbesondere Produkte aus Gewebezüchtungen werden nicht vom gemeinschaftlichen Rechtsrahmen erfasst, wohingegen Produkte für Gen- und somatische Zelltherapie als Arzneimittel eingestuft sind und als solche entsprechenden Gemeinschaftsvorschriften unterliegen. Dies führt dazu, dass die Ansätze auf nationaler Ebene zur Einstufung und Zulassung voneinander abweichen, was den freien Verkehr mit Produkten aus Gewebezüchtungen in der Gemeinschaft beeinträchtigt und den Patienten den Zugang zu dieser innovativen Therapie verwehrt. Der Vorschlag betrifft sämtliche Produkte für neuartige Therapien, die in den Gesamtrahmen des Arzneimittelrechts fallen (Artikel 2 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG). Auch Tissue-Engineering-Produkte (TEP), die im Verordnungsvorschlag mit Gentherapeutika und somatischen Zelltherapeutika unter diesen Oberbegriff zusammengefasst werden, sollen künftig unter das EG-Arzneimittelrecht subsumiert werden. Um das reibungslose Funktionieren des Binnenmarktes im Biotechnologiesektor sicherzustellen, soll eine obligate, zentrale Zulassung für alle TEP und somatischen Zelltherapeutika bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA eingeführt werden, bei der hierfür ein neuer Ausschuss eingerichtet werden soll. Aus dem Geltungsbereich ausgenommen werden sollen Krankenhäuser, die Produkte vollständig für eigene Patienten herstellen. Unabhängig von der Unternehmensgröße sollen künftig Gebührenermäßigungen bei wissenschaftlicher Beratung durch die EMA eingeführt werden. Kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) soll außerdem im Erfolgsfall die volle Zulassungsgebühr von 241 000 Euro am Ende des Verfahrens zurückerstattet werden. Darüber hinaus erhalten diese neben einer administrativen Hilfe Unterstützung bei Übersetzungen sowie bei der Auswertung klinischer Studien. Für bereits rechtmäßig in Verkehr befindliche Produkte wird den pharmazeutischen Unternehmen eine Übergangszeit von zwei Jahren gewährt. Erfüllen diese die Anforderungen der Verordnung innerhalb dieses Zeitraumes, erfolgt die „Nachzulassung“ dieses Produktes kostenlos.

III. Stellungnahmen der mitberatenden Ausschüsse

Der **Ausschuss für Wirtschaft und Technologie** hat die Vorlage in seiner 5. Sitzung am 8. Februar 2006 beraten und Kenntnisnahme der Vorlage empfohlen. In seiner 14. Sitzung am 28. Juni 2006 hat er mit den Stimmen der Fraktionen der CDU/CSU und SPD gegen die Stimmen der Fraktion der FDP bei Stimmenthaltung der Fraktionen DIE LINKE. und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN empfohlen, den von den Fraktionen der CDU/CSU und SPD vorgelegten Entschließungsantrag anzunehmen.

Der **Ausschuss für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz** hat die Vorlage in seiner 9. Sitzung am 15. Februar 2006 beraten und einstimmige Kenntnisnahme der Vorlage empfohlen.

IV. Beratungsverlauf und Beratungsergebnisse im federführenden Ausschuss

Der **Ausschuss für Gesundheit** hat die Vorlage in seiner 19. Sitzung am 28. Juni 2006 abschließend beraten. Im Ergebnis empfiehlt er einvernehmlich die Kenntnisnahme der Unterrichtung – Drucksache 16/419 Nr. 2.7 – sowie mit den Stimmen der Fraktionen CDU/CSU, SPD und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN bei Stimmenthaltung der Fraktionen FDP und DIE LINKE., in Kenntnis der Unterrichtung – Drucksache 16/419 Nr. 2.7 – die in der Beschlussempfehlung wiedergegebene und von den Fraktionen der CDU/CSU und SPD vorgelegte Entschließung anzunehmen.

Abgelehnt hat der Ausschuss mit den Stimmen der Fraktionen der CDU/CSU, SPD und FDP gegen die Stimmen der Fraktionen DIE LINKE. und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN den folgenden von der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN vorgelegten Entschließungsantrag:

Der Deutsche Bundestag wolle in Kenntnis des Vorschlags für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 - Ratsdokument 15023/05 beschließen:

I. Der Deutsche Bundestag stellt fest:

Ziel der Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien ist, dass im EU-Arzneimittelrecht auch für Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und Tissue-Engineering-Produkte (TEP) ein hohes Schutzniveau, eine Harmonisierung des Marktzugangs, eine Förderung der Wettbewerbsfähigkeit und eine hohe Flexibilität der technischen Anforderungen gewährleistet wird.

Mit der neuen Verordnung sollen alle der drei oben genannten neuartigen Therapie-Produktgruppen zentral durch die EU-Kommission zugelassen werden. Die Überprüfung und Evaluation dieser Produktgruppen wird die Europäische

Arzneimittelbehörde EMEA vornehmen, die laut Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 für die Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln in der Europäischen Union zuständig ist.

Eine zentrale Zulassung innerhalb der EU im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien ist grundsätzlich zu begrüßen. Allerdings darf diese zentrale Zulassung nicht Produkte auf der Basis embryonaler Stammzellen, für die Embryonen hergestellt oder vernichtet werden mussten, umfassen, deren Herstellung oder Verwendung auf Verfahren basieren, die nach der Rechtsordnung einzelner EU-Mitgliedstaaten unter Strafe stehen.

Beim Thema embryonaler Stammzellen gibt es keinen Konsens unter den EU-Mitgliedstaaten, auf dem auf EU-Ebene harmonisierte Entscheidungen über die Verwendung dieser Zellen basieren könnten. Darum sollte der Gemeinschaftsgesetzgeber im Zusammenhang mit embryonalen Stammzellen – wie bereits bei der Annahme der Richtlinie zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für menschliche Gewebe und Zellen (RL 2004/23/EG) – anerkennen, dass auch zukünftig über die Verwendung oder ein Verbot von embryonalen Stammzellen und ihren Einsatz auf nationaler Ebene entschieden werden muss.

Die zu diesem Zweck in Artikel 28 der Verordnung geschaffene Ausnahmeregelung ist rechtlich zweifelhaft; es muss davon ausgegangen werden, dass sie einer Überprüfung durch den EuGH nicht standhält. Die EU-Verordnung ist zudem anders als eine Richtlinie unmittelbar rechtsverbindlich. Nationale Gesetze, die strengere als die in der Verordnung vorgegebenen Regelungen enthalten, bleiben nur dann weiterhin anwendbar, wenn sie den in Artikel 30 EGV genannten Zwecken dienen und die EU-Kommission die Anwendung gebilligt hat. Selbst wenn die in Deutschland bestehenden Vorschriften zum Schutz embryonaler Stammzellen aus Gründen des Gesundheitsschutzes oder der öffentlichen Ordnung nach Artikel 30 bestehen blieben, dürften sie bis zur Entscheidung der Kommission zunächst nicht mehr angewandt werden. Damit würden derartige Produkte zukünftig – zumindest kurzfristig – auch in Deutschland zugelassen sein, obwohl deren Herstellung und Verwendung hier – wie auch in anderen Mitgliedstaaten – ausdrücklich verboten ist. Der Druck seitens der Anwender und Nutzer solcher Produkte auf die nationale Gesetzgebung wird zunehmen, auch wenn die Rechtslage, dass die Mitgliedstaaten über die Herstellungserlaubnis und das Inverkehrbringen dieser Produkte autonom entscheiden dürfen, später unverändert bestehen bleiben soll.

Auf der europäischen Ebene existieren bereits Regelungen, die Keimbahninterventionen ausschließen. Dies trifft auf die Richtlinie über die Patentierung biotechnologischer Erfindungen, als auch auf die Richtlinie über klinische Prüfung zu in denen Eingriffe in die menschliche Keimbahn grundsätzlich ausgeschlossen sind.

Die Herstellung von Tier-Mensch-Lebewesen, z. B. von Embryonen die sowohl menschliche als auch tierische Keimzellen enthalten, sollte generell von der Zulassung ausgeschlossen werden.

In der EU-Gewebe-Richtlinie (RL 2004/23/EG) ist festgelegt, dass Produkte auf der Grundlage von Humangewebe und -zellen auf den Grundsätzen der freiwilligen und unent-

geltlichen Spende, der Anonymität von Spender und Empfänger, der Uneigennützigkeit des Spenders sowie der Solidarität zwischen Spender und Empfänger beruhen sollen. Allerdings war es seinerzeit der EU-Kommission – obwohl unter anderem vom EU-Parlament gefordert – mit Verweis auf rechtliche Gründe nicht möglich, eine verbindliche Festschreibung dieses Grundsatzes in die Richtlinie aufzunehmen.

Anders als die RL 2004/23/EG basiert die Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien jedoch nicht auf Artikel 152 EG-Vertrag, sondern auf Artikel 95 EG-Vertrag. Dadurch kann die freiwillige und unbezahlte Spende von Humangewebe und -zellen verbindlicher als in der RL 2004/23/EG festgeschrieben werden. Die Verbindlichkeit dieser Regelung ist ein Faktor, der zu hohen Sicherheitsstandards für Gewebe und Zellen und deshalb zum Schutz der menschlichen Gesundheit bei Arzneimitteln für neuartige Therapien beitragen kann.

II. Der Deutsche Bundestag fordert die Bundesregierung auf, sich bei den weiteren Verhandlungen und Abstimmungen zur EU-Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien dafür einzusetzen,

- dass embryonale Stammzellen aus dem Geltungsbereich der Verordnung ausgeschlossen werden,
- dass Produkte, die auf Zellen und Gewebe von Mensch-Tier-Hybriden oder Chimären beruhen, von der Zulassung ausgeschlossen werden,
- dass Produkte, die auf Eingriffen in die menschliche Keimbahn beruhen, von der Zulassung ausgeschlossen werden,
- dass Arzneimittel für neuartige Therapien, die in einem Krankenhaus zum einmaligen Gebrauch nach einem besonderen, nicht genormten und nicht patentierten Verfahren vollständig zubereitet und für einen einzelnen Patienten verwendet werden, nicht in den Anwendungsbereich der Verordnung fallen,
- dass die freiwillige und unbezahlte Spende von Humangewebe und -zellen verbindlich festgeschrieben wird und die Beschaffung von Geweben und Zellen nicht gewinnorientiert erfolgt.

Die Fraktionen der CDU/CSU und SPD zeigten sich darin einig, dass durch die EU-Verordnung weder das Prinzip der Subsidiarität außer Kraft gesetzt noch eine in diesem ethisch sensiblen Bereich unerwünschte Harmonisierung herbeigeführt werden solle. Sie sprachen sich dafür aus, die problematischen Punkte möglichst frühzeitig in die Diskussion auf europäischer Ebene einzubringen, den Gang der Verhandlungen jedoch nicht durch realitätsferne Forderungen zu komplizieren.

In der Beratung betonten die Mitglieder der **Fraktion der CDU/CSU**, mit der Annahme des Entschließungsantrags der Fraktionen der CDU/CSU und SPD solle frühzeitig auf das EU-Rechtsetzungsverfahren Einfluss genommen und ein entsprechendes Signal gegeben werden. Das Thema sei mit der Beschlussfassung aber nicht erledigt, sondern werde innerhalb der Fraktion sicher weiter diskutiert und könne auch im Ausschuss im Wege der Selbstbefassung noch einmal aufgegriffen werden. Dabei könne auch über ein-

zelne Punkte aus dem Entschließungsantrag der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN geredet werden.

Die Mitglieder der **Fraktion der SPD** lehnten den Entschließungsantrag der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN ab, weil darin bestimmte Verfahren umfassend aus dem Gestaltungsbereich ausgeschlossen werden sollten. Problematische Punkte seien allerdings die obligatorische zentrale Zulassung bei der und durch die europäische Arzneimittelbehörde EMEA, die Herausnahme von Krankenhäusern aus dem Geltungsbereich oder die Sicherstellung von Entlastungen für kleine und mittlere Unternehmen. Zudem gehe es um die Frage, ob die Verordnung allein auf Artikel 95 EGV gestützt werden könne bzw. inwiefern Artikel 308 EGV einschlägig sei.

Die Mitglieder der **Fraktion der FDP** begrüßten das im Antrag der Fraktionen der CDU/CSU und SPD hervorgehobene Ziel, unnötige Bürokratie gerade für kleine und mittlere Unternehmen zu verhindern. Deutsche Sonderwege – wie in Bezug auf nichtautologe Stammzellen und die vorgeschlagenen Subsidiaritätsregeln zu Zell- und Gewebespenden gefordert – seien jedoch nicht geeignet, in der ganzen EU ausgewogene ethische Kriterien durchzusetzen, Innovationen im Interesse der Patienten zu fördern und zugleich den Technologiestandort Deutschland zu sichern, so

dass sich die Fraktion der FDP bei der Abstimmung über den Antrag enthalte.

Die Mitglieder der **Fraktion DIE LINKE.** hatten Bedenken dahin gehend, dass mit der EU-Vorgabe ein Anreiz entstehen könnte, nicht mehr Organe von Verstorbenen zu entnehmen, sondern Zellbestandteile, mit denen dann aber ein Handel getrieben werden könnte, den der Gesetzgeber für Organe explizit ausgeschlossen habe. Zudem könnten die geltenden gesetzlichen Regelungen zum Embryonenschutz unterlaufen werden.

Die Mitglieder der **Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN** erläuterten, ihr Antrag setze drei Themenschwerpunkte: Bestimmte Verfahren sollten aus dem Anwendungsbereich der Verordnung herausgenommen werden, Arzneimittel im Krankenhausbereich unter bestimmten Bedingungen nicht zulassungspflichtig sein und die Freiwilligkeit und Unentgeltlichkeit von Spenden sowie das Verbot gewinnorientierter Beschaffung von Geweben und Zellen verbindlich festgeschrieben werden. Da mit dem Entschließungsantrag der Fraktionen der CDU/CSU und SPD jedoch ein Diskussionsprozess eröffnet werde, der die Möglichkeit biete, auch die im eigenen Entschließungsantrag genannten Punkte zu thematisieren, könne auch dem Antrag der Fraktionen der CDU/CSU und SPD zugestimmt werden.

Berlin, den 29. Juni 2006

Jens Ackermann
Berichterstatter

Anlage



RAT DER
EUROPÄISCHEN UNION

Brüssel, den 28. November 2005 (30.11)
(Ordnung)

15023/05

Interinstitutionelles Dossier:
2005/0227 (COD)

ECO 147
SAN 192
CODEC 1100

VORSCHLAG

Absender: Kommission
vom : 16. November 2005

Betr.: Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

Die Delegationen erhalten in der Anlage den mit Schreiben von Herrn Jordi AYET PUIGARNAU, Direktor, an den Generalsekretär/Hohen Vertreter, Herrn Javier SOLANA, übermittelten Vorschlag der Kommission.

Anl.: KOM (2005) 567 endgültig



KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

Brüssel, den 16.11.2005
KOM (2005) 567 endgültig

2005/0227 (COD)

Vorschlag für eine

VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG
und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

{SEK (2005) 1444}

(von der Kommission vorgelegt)

BEGRÜNDUNG

1. EINLEITUNG UND HINTERGRUND

Die derzeitige Lage

Die wissenschaftlichen Fortschritte in der Biologie, der Biotechnologie und der Medizin haben die Entwicklung vielversprechender Ansätze für die Prävention und Behandlung von Krankheiten oder Funktionsstörungen des menschlichen Körpers auf der Grundlage der Gen- und der Zelltherapie vorangetrieben. Es haben bereits klinische Prüfungen für eine Reihe von Produkten der Gentherapie und der somatischen Zelltherapie zur Behandlung von Erbkrankheiten, Krebs, Diabetes, Parkinson und anderen neurodegenerativen Erkrankungen stattgefunden.

Darüber hinaus ist ein neuer Zweig der Biotechnologie entstanden, nämlich das so genannte Tissue-Engineering (Gewebezüchtung), das verschiedene Aspekte von Medizin, Zell- und Molekularbiologie, Wirkstoffkunde und -technik zur Regeneration, zur Reparatur oder zum Ersatz von menschlichem Gewebe miteinander kombiniert. Derzeitige Anwendungsgebiete dieses im Entstehen begriffenen Bereichs der „regenerativen Medizin“ umfassen Behandlungen von Haut-, Knochen- und Knochenkrankheiten und -verletzungen. Komplexere Produkte befinden sich bereits in der Entwicklung und könnten in nächster Zukunft auf den Gemischtmarkt gelangen.¹

Neuartige Therapien: ein zusammenhängendes Ganzes

Es ist zu erwarten, dass sich diese drei Arten neuartiger Therapien (Gentherapie, somatische Zelltherapie und Gewbezüchtung) stark auf die öffentliche Gesundheit auswirken werden, indem sie die Lebensqualität der Patienten verbessern und die medizinische Praxis beträchtlich verändern. Zudem stellen sie insofern ein zusammenhängendes Ganzes dar, als sie mehrere wissenschaftliche, regulatorische und wirtschaftliche Merkmale miteinander teilen:

- Sie basieren auf komplexen hochinnovativen Herstellungsprozessen. Die Besonderheit des Produkts besteht eben genau in seinem Herstellungsprozess.
- Es mangelt an regulierungstechnischem und wissenschaftlichem Fachwissen zur Beurteilung neuartiger Therapien. Daher ist die Zusammenführung des Fachwissens auf Gemischtmarktsebene von wesentlicher Bedeutung dafür, ein hohes Schutzniveau für die öffentliche Gesundheit zu gewährleisten.
- Die Rückverfolgbarkeit vom Patienten bis zum Spender, die langfristige Nachbeobachtung von Patienten und eine sorgfältige Risikomanagementstrategie für die Zeit nach der Zulassung sind Aspekte von entscheidender Bedeutung, die bei der Beurteilung neuartiger Therapien behandelt werden müssen.

¹ Siehe Bock, A. K., Ibarreta, D., Rodriguez-Cerezo, E.: 'Human tissue-engineered products - Today's markets and future prospects', Joint Research Centre - Institute for Prospective Technological Studies (Europäische Kommission), EUR 21000 EN, Oktober 2003.

- Produkte für neuartige Therapien werden gewöhnlich von innovativen kleinen und mittleren Unternehmen, hoch spezialisierten Abteilungen größerer Akteure im Bereich der Biowissenschaften (Biotechnologie, Medizinprodukte und Pharmazeutika), Krankenhäusern oder Gewebebanken entwickelt. Hier wird rasch und häufig radikal innoviert.

Die derzeitige Regulierungslücke und ihre Folgen für die öffentliche Gesundheit

Trotz dieser Gemeinsamkeiten bleibt der Regulierungsrahmen für neuartige Therapien unvollständig. Insbesondere Produkte aus Gewebezüchtungen werden nicht vom gemeinschaftlichen Rechtsrahmen erfasst, wohingegen Produkte für Gen- und somatische Zelltherapie als Arzneimittel eingestuft sind und als solche entsprechenden Gemeinschaftsvorschriften² unterliegen. Dies führt dazu, dass die Ansätze auf nationaler Ebene zur Einstufung und Zulassung voneinander abweichen, was den freien Verkehr mit Produkten aus Gewebezüchtungen in der Gemeinschaft beeinträchtigt und den Patienten den Zugang zu diesen innovativen Therapien verwehrt.

Es gilt demnach, diese Regulierungslücke zu schließen, indem alle neuartigen Therapien (darunter vor allem auch die Gewebezüchtung) in einem einzigen integrierten Rahmen behandelt und dabei ihre wissenschaftlichen und technischen Merkmale sowie die Besonderheiten der betroffenen Wirtschaftsakteure uneingeschränkt berücksichtigt werden.

2. BEGRÜNDUNG

2.1. Ziele

Übergeordnetes politisches Ziel ist es, den sicheren Zugang der Patienten zu neuartigen Therapien zu verbessern, indem Forschung, Entwicklung und Zulassung von Produkten der Gentherapie, der somatischen Zelltherapie und der Gewebezüchtung intensiviert werden.

Hauptziele sind insbesondere:

- Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus für europäische Patienten, die mit Produkten für neuartige Therapien behandelt werden
- Harmonisierung des Marktzugangs und Verbesserung der Funktionsweise des Binnenmarktes durch die Einführung eines eigens auf sie zugeschnittenen und umfassenden Regulierungsrahmens für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln für neuartige Therapien und die Pharmakovigilanz im Anschluss an die Zulassung
- Förderung der Wettbewerbsfähigkeit europäischer Unternehmen dieser Branche
- Herbeiführung von Rechtssicherheit bei gleichzeitiger ausreichender Flexibilität auf technischer Ebene, damit in der Weiterentwicklung von Wissenschaft und Technologie Schritt gehalten werden kann

² Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch die Richtlinie 2003/63/EG, ABL L 159 vom 27.6.2003, S. 46. Siehe auch „Mitteilung der Kommission über die gemeinschaftlichen Zulassungsverfahren für Arzneimittel (98/C 229/03)“, ABL C 229 vom 22.7.1998, S. 4.

2.2. Anwendungsbereich, Rechtsgrundlage und Verfahren

Anwendungsbereich

Der Vorschlag betrifft sämtliche Produkte für neuartige Therapien (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und Produkte aus Gewebezüchtungen), die in den Gesamtrahmen des Arzneimittelrechts fallen (Artikel 2 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG³), d.h. die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen und die entweder gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt.

Rechtsgrundlage und Verfahren

Der Vorschlag stützt sich auf Artikel 95 EG-Vertrag. Artikel 95, in dem das in Artikel 251 beschriebene Mitentscheidungsverfahren festgelegt ist, dient als Rechtsgrundlage für die Verwirklichung der Ziele von Artikel 14 EG-Vertrag, zu denen der freie Verkehr von Waren (Artikel 14 Absatz 2), in diesem Fall von Humanarzneimitteln für neuartige Therapien, gehört.

Natürlich müssen Vorschriften über die Herstellung und den Vertrieb von Arzneimitteln im Wesentlichen auf die Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit ausgerichtet sein, dieses Ziel muss jedoch so erreicht werden, dass der freie Verkehr von Arzneimitteln in der Gemeinschaft nicht behindert wird. Seit Inkrafttreten des Vertrags von Amsterdam wurden sämtliche einschlägigen Rechtsvorschriften des Europäischen Parlaments und des Rates auf der Grundlage dieses Artikels erlassen, da die Unterschiede zwischen den nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel den innergemeinschaftlichen Handel behindern können und daher das Funktionieren des Binnenmarktes direkt betreffen. Maßnahmen zur Förderung von Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien finden daher auf europäischer Ebene ihre Rechtfertigung in der Vermeidung oder Beseitigung derartiger Behinderungen.

In Anbetracht der Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien ist es von wesentlicher Bedeutung, einen soliden und umfassenden Regulierungsrahmen bereitzustellen, der in allen Mitgliedstaaten unmittelbare Anwendung findet. Daher gilt die Verordnung als am besten geeigneter Rechtsakt. Durch sie dürfte eine einheitliche und zügige Anwendung der Bestimmungen zum Nutzen aller Akteure – darunter Patienten, Industrie und sonstige von diesem im Entstehen begriffenen Sektor betroffenen Interessengruppen – gewährleistet sein. Außerdem ist das „zentralisierte“ Zulassungsverfahren ebenfalls in einer Verordnung festgelegt (Verordnung (EG) Nr. 726/2004⁴).

2.3. Subsidiarität und Verhältnismäßigkeit

Der Vorschlag baut auf den Erfahrungen mit dem bestehenden europäischen Rechtsrahmen für Arzneimittel auf. Die vorliegenden Informationen lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass der Fragenkomplex öffentliche Gesundheit und Arzneimittel für neuartige Therapien, insbesondere Produkte aus Gewebezüchtungen, in der EU eine Lösung findet, bevor ein entsprechender Rechtsrahmen eingeführt wird.

³ ABLL 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁴ ABLL 136 vom 30.4.2004, S. 1.

Das Vorgehen auf Gemeinschaftsebene erlaubt einen optimalen Einsatz der Instrumente des Gemeinschaftsrechts (insbesondere im Arzneimittelsektor) zur Vollendung des Binnenmarktes. Darüber hinaus handelt es sich bei Zulassung und Verfügbarkeit innovativer Therapien um eine Frage von gemeinschaftsweitem Interesse. Dennoch wird den Mitgliedstaaten eine entscheidende Rolle bei der Verwirklichung der Ziele des Vorschlags zukommen.

Die vorgeschlagenen Regeln zielen auf die Harmonisierung eines Bereichs ab, in dem sich die Anwendung des bestehenden Gemeinschaftsrechts und ergänzender nationaler Maßnahmen als unzureichend erwiesen haben. Mit dem Vorschlag werden zusätzliche rechtliche Anforderungen jedoch nur dann eingeführt, wenn dies zur Verwirklichung der Zielsetzungen erforderlich erscheint. In dieser Hinsicht wurde der Anwendungsbereich des Vorschlags sorgfältig konzipiert und mit allen Interessengruppen diskutiert, um zu vermeiden, dass bestimmte Wirtschaftsakteure (z.B. Krankenhäuser, Universitäten und Forschung) durch unnötige Regulierungen belastet werden. Die Maßnahme geht nicht über das hinaus, was notwendig ist, um das verfolgte Ziel zu erreichen.

2.4. Legislative und administrative Rationalisierung

Der vorgeschlagene Ansatz basiert auf einem einzigen integrierten Rechtsrahmen für sämtliche Produkte für neuartige Therapien. Mit dieser Strategie soll vermieden werden, dass bereits bestehende und geltende Konzepte umgeschrieben werden müssen, und gleichzeitig eine ausschließliche Konzentration auf die Kernfragen regulatorischer und technischer Art erreicht werden.

Der Ansatz umfasst drei Ebenen:

- (1) Eine Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien, in der maßgeschneiderte Regulierungsgrundsätze für die Beurteilung und Zulassung dieser Produkte festgelegt sind: Zulassungsverfahren, Pharmakovigilanz nach der Zulassung, Rückverfolgbarkeit usw. Eine solche Verordnung baut auf bereits bestehenden Rechtsvorschriften auf, und zwar auf folgenden:
 - Richtlinie 2004/23/EG⁵, in der Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Humangewebe und -zellen festgelegt sind. Hier ist zu bedenken, dass diese Standards für Spende, Beschaffung und Testung von in Produkten für neuartige Therapien enthaltenen Humangeweben und -zellen gelten würden;
 - Verordnung (EG) Nr. 726/2004, mit der das so genannte „zentralisierte“ Verfahren und die Rolle/Struktur der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, in Folgenden „die Agentur“) festgelegt wurden;
 - Richtlinie 2001/83/EG über Arzneimittel;
 - Richtlinie 93/42/EW des Rates über Medizinprodukte⁶ und Richtlinie 90/385/EWG des Rates über aktive implantierbare Geräte⁷.

⁵ ABLL 102 vom 7.4.2004, S. 48.

⁶ ABLL 169 vom 12.7.1993, S. 1.

⁷ ABLL 189 vom 20.7.1990, S. 17.

- (2) Technische Anforderungen – Es herrscht Einvernehmen in der Frage, dass es sich bei Produkten für neuartige Therapien weder um Medizinprodukte noch um herkömmliche Arzneimittel handelt. Daher werden die technischen Anforderungen an den Nachweis von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (z.B. die Art der verlangten präklinischen und klinischen Daten) hochspezifisch sein und sie sollten vom Grad des Risikos abhängen, das mit diesen Produkten einhergeht. Für Gen- und somatische Zelltherapeutika sind diese anspruchsvollen Anforderungen bereits in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG⁸ (die im Rahmen des Ausschussverfahrens geändert werden kann) festgelegt und werden durch Leitlinien⁹ ergänzt. Um dasselbe Maß an Flexibilität zu bieten, wird vorgeschlagen, einen ähnlichen Ansatz für Produkte aus Gewebezüchtungen zu verfolgen, d.h. die wichtigsten technischen Anforderungen für diese Produkte in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG festzuschreiben und sie durch Leitlinien zu ergänzen.
- (3) Ausführliche Leitlinien – Wie dies auch für Gen- und somatische Zelltherapeutika der Fall ist, wird vorgeschlagen, eine ausführliche technische Anleitung in Form von Leitlinien für Produkte aus Gewebezüchtungen zu erstellen. Die Tatsache, dass es immer noch an Fachwissen in diesem rasch wachsenden und sich rapide weiterentwickelnden Bereich mangelt, unterstreicht, wie wichtig eine umfassende und sorgfältige Konsultation aller Interessengruppen zur Ausarbeitung dieser Leitlinien ist.

Hier ist darauf hinzuweisen, dass die derzeit bereits bestehenden Anforderungen an Gen- und somatische Zelltherapeutika nicht von diesem Vorschlag berührt werden. Für diese Produkte gibt es nur eine wichtige Änderung insofern, als ein neuer Ausschuss eingeführt wird (Ausschuss für neuartige Therapien).

2.5. Vereinbarkeit mit anderen Bereichen der Gemeinschaftspolitik

Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, steht die vorgeschlagene Verordnung im Einklang mit der Gemeinschaftspolitik auf dem Gebiet der öffentlichen Gesundheit (z.B. Qualität und Sicherheit von Humangeweben und -zellen) und der Medizinprodukte. Diese Vereinbarkeit wird auch in Bezug auf andere Tätigkeiten in Zusammenhang mit dem Gesundheits- und Verbraucherschutz sowie im Bereich Forschung und Entwicklung angestrebt.

2.6. Externe Konsultation

Alle Interessengruppen (Patientenverbände, Industrie, Krankenhäuser, Forschung ...) wurden auf unterschiedlichen Wegen umfassend zu diesem Vorschlag konsultiert: Internet-Konsultation, Workshops, bilaterale Treffen, Interviews. Einzelheiten zu dieser von der Kommission durchgeführten Konsultation sind in der Folgenabschätzung enthalten, die dem Vorschlag beigelegt ist.

2.7. Beurteilung des Vorschlags: Folgenabschätzung

Der Verordnungsvorschlag war Gegenstand einer Folgenabschätzung der Kommission, die dem Vorschlag beigelegt ist.

⁸ Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch die Richtlinie 2003/63/EG, AB.L.L 159 vom 27.6.2003, S. 46.

⁹ Siehe <http://www.en.eu.int/html/human/itf/itfguide.htm>.

3. BESCHREIBUNG : KERNELEMENTE DES VORSCHLAGS

3.1. Begriffsbestimmungen und Anwendungsbereich

Begriffsbestimmungen

Produkte für neuartige Therapien werden als Arzneimittel definiert, die einer der folgenden Kategorien angehören:

- Gentherapeutika gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG oder
- somatische Zelltherapeutika gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG oder
- Produkte aus Gewebezüchtungen gemäß der im Vorschlag enthaltenen Begriffsbestimmung.

Produkte, die nicht als Arzneimittel für neuartige Therapien eingestuft werden können, auch wenn sie auf Geweben und Zellen basieren oder aus ihnen bestehen, werden nicht in diesem Rahmen geregelt.

Natürlich wird auch die bestmögliche Definition für Arzneimittel für neuartige Therapien die Gefahr von Grauzonen nicht vollständig ausschließen können, da der Sektor der neuartigen Therapien hochinnovativ ist und sich rasch weiterentwickelt. Deshalb ist in dem Vorschlag die Möglichkeit vorgesehen, dass Antragsteller die EMA um eine wissenschaftliche Empfehlung zur Einstufung eines gegebenen Zell- oder Gewebeprodukts ersuchen können, um Grenzfälle abzuklären.

Im gemeinschaftlichen Arzneimittelrecht sind Produkte für die Gentherapie und die somatische Zelltherapie bereits als biologische Arzneimittel eingestuft. Aus rechtlicher Sicht gelten Produkte aus Gewebezüchtungen ebenfalls als Arzneimittel, und zwar aus mindestens einem der folgenden Gründe:

- Ihnen werden Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten zugeschrieben.
- Sie werden zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Körperfunktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung am Menschen verwendet oder ihm verabreicht.
- Sie haben eine erhebliche Auswirkung auf die Körperfunktionen im eigentlichen Sinn (gemäß der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs – EuGH)¹⁰.

Außerdem ist das Vorhandensein von Gesundheitsrisiken eines der Kriterien, die der EuGH traditionell für die Einstufung eines Produkts als Arzneimittel heranzieht.¹¹ Entsprechend dem im Arzneimittelrecht der Gemeinschaft verfolgten Ziel des Gesundheitsschutzes sollten

¹⁰ Siehe Rechtssachen 227/82, Van Bennekom [1983] Slg. 3883; C-369/88, Delattre [1991] Slg. I-1487; C-60/89, Monteil und Samanni [1991] Slg. I-1547; C-112/89, Upjohn [1991] Slg. I-1703; C-290/90, Kommission gegen Bundesrepublik Deutschland [1992] Slg. I-3317; C-219/91, Ter Voort [1992] Slg. I-5485.

¹¹ Monteil und Samanni, Randnummer 29; Delattre, Randnummer 35; Kommission gegen Bundesrepublik Deutschland, Randnummer 17.

Produkte mit potenziellen Gesundheitsrisiken (wie dies bei Arzneimitteln für neuartige Therapien der Fall ist) strengen rechtlichen Anforderungen unterliegen, wenn ihre Einstufung nicht zweifelsfrei ist.¹²

Das bedeutet jedoch nicht, dass Arzneimittel für neuartige Therapien denselben technischen Anforderungen unterliegen wie „konventionelle“ Arzneimittel. Im Gegenteil, Art und Umfang der präklinischen und klinischen Daten zum Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, sollten hochspezifischer Natur sein und die biologischen, funktionellen und strukturellen Merkmale uneingeschränkt berücksichtigen.

Anwendungsbereich

Der Vorschlag gilt für alle Arzneimittel für neuartige Therapien im allgemeinen Geltungsbereich des gemeinschaftlichen Arzneimittelrechts¹³, die also „in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen und die entweder gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt“. Produkte, die gemäß einer medizinischen Verschreibung für einen einzelnen Patienten in ein und demselben Krankenhaus vollständig zubereitet und auch verwendet werden, fallen nicht in den Anwendungsbereich des Vorschlags. Ausführliche Beispiele für diesen Aspekt des Vorschlags sind in der Folgenabschätzung enthalten.

3.2. Zulassungsverfahren

Allgemeine Grundsätze

Die Erfahrungen im Bereich der modernen Biotechnologie, in der es häufig an wissenschaftlichem Fachwissen mangelt, zeigen deutlich, dass es notwendig ist, für die Zulassung von aus der Biotechnologie hervorgegangenen therapeutischen Produkten zentralisierte Verfahren einzurichten. Das Zusammenführen von Fachwissen aus sämtlichen Mitgliedstaaten macht es möglich, quer durch die gesamte Union ein hohes Niveau bei der wissenschaftlichen Beurteilung zu gewährleisten und damit das Vertrauen von Patienten und Ärzten in diese Beurteilungen zu bewahren. Dies ist umso wichtiger für Arzneimittel für neuartige Therapien, als diese häufig aus hochinnovativen noch nicht etablierten Prozessen und Technologien hervorgehen.

Der Grundsatz einer zwingenden Gemeinschaftszulassung gilt bereits für Gen- und somatische Zelltherapeutika, die mit Hilfe eines der in Anhang der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten biotechnologischen Verfahren hergestellt werden. Es wird vorgeschlagen, denselben Grundsatz einer zwingenden „zentralisierten“ Gemeinschaftszulassung auf alle Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden, einschließlich der Produkte aus Gewebezüchtungen, um das reibungslose Funktionieren des Binnenmarktes im Biotechnologiesektor sicherzustellen und es den Unternehmen zu ermöglichen, den direkten Zugang zum Gemeinschaftsmarkt zu nutzen. Wie für andere „zentral zugelassene“ Produkte würde die wissenschaftliche Beurteilung von Sachverständigen der Mitgliedstaaten im Rahmen des von der EMA koordinierten Netzes vorgenommen.

¹² Artikel 2 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der Richtlinie 2004/27/EG.

¹³ Artikel 2 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der Richtlinie 2004/27/EG.

Ausschuss für neuartige Therapien (CAT)

In der EM EA ist der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) für die Erstellung der Gutachten der Agentur zu sämtlichen wissenschaftlichen Fragen, die die Beurteilung von Humanarzneimitteln betreffen, sowie für die Gewährleistung der Kohärenz in der Nutzen-Risiko-Bewertung sämtlicher Arzneimittelkategorien zuständig.

Allerdings erfordert die Beurteilung von Arzneimitteln für neuartige Therapien häufig ganz spezielle Fachkenntnisse, die über den Bereich der traditionellen Pharmazie hinausgehen, und berührt andere damit zusammenhängende Fachgebiete wie Biotechnologie oder Medizinprodukte. Aus diesem Grund wird vorgeschlagen, in der EM EA einen Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies - CAT) zu schaffen, den der CHMP bei der Beurteilung der Daten für Arzneimittel für neuartige Therapien zu Rate ziehen sollte; die Verantwortung für das endgültige wissenschaftliche Gutachten der Agentur verbleibt jedoch beim CHMP.

Damit besteht also die Hauptaufgabe des CAT in der wissenschaftlichen Beratung zu Daten im Zusammenhang mit Arzneimitteln für neuartige Therapien.

Der CAT soll eng mit dem CHMP zusammenarbeiten und allgemein von diesem überwacht werden. Es wird ein klar definiertes Verfahren mit strengen Fristen eingerichtet, damit Verzögerungen bei der Zulassung dieser Produkte vermieden werden. Die Zusammensetzung dieses neuen Ausschusses sollte den multidisziplinären Charakter des Arbeitsbereichs repräsentieren und die für neuartige Therapien relevanten Wissenschaftsbereiche adäquat abdecken. Patientenorganisationen sowie Chirurgen mit wissenschaftlicher Erfahrung im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien sollten ebenfalls vertreten sein.

Beurteilungsverfahren

Der CHMP wird den CAT zu jeder Beurteilung von Arzneimitteln für neuartige Therapien konsultieren. Im Vorschlag ist eine Reihe von Mechanismen vorgesehen, durch die voneinander abweichende Stellungnahmen von CHMP und CAT vermieden werden sollen. Der CAT kann auch für sonstige Arzneimittel konsultiert werden, für die gegebenenfalls das Fachwissen des CAT zur Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit erforderlich ist, auch wenn sie nicht als Arzneimittel für neuartige Therapien einzustufen sind.

3.3. Zulassungsanforderungen

Allgemeine Grundsätze

Allgemein gesehen handelt es sich bei Arzneimitteln für neuartige Therapien um Produkte der Biotechnologie. Sie sollten daher denselben übergeordneten Regulierungsgrundsätzen unterliegen wie andere Arten von Arzneimitteln aus der Biotechnologie, etwa Produkte, die mithilfe der Technologie der rekombinanten DNS entwickelt wurden.

Technische Anforderungen

Die technischen Anforderungen an „konventionelle Arzneimittel“ haben keine direkte Relevanz für Arzneimittel für neuartige Therapien, da diese besondere strukturelle, funktionelle und biologische Eigenschaften aufweisen. Gegebenenfalls müssen die Lebensfähigkeit oder das Wachstum von Zellen, die klinische Situation, in der die Produkte verwendet werden, oder ihre spezielle Wirkungsweise besonders betrachtet werden.

Für die Gen- und die Zelltherapie sind Art und Umfang der qualitätsbezogenen, präklinischen und klinischen Daten, die zum Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Produkte erforderlich sind, bereits in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG sowie in Form von EMA-Leitlinien festgelegt.

Es wird vorgeschlagen, denselben Ansatz für Produkte aus Gewebezüchtungen zu verfolgen, nämlich Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG zu ändern und dort die technischen Anforderungen festzulegen, die speziell für diese besonderen Produkte gelten, und dann diese Anforderungen durch Leitlinien zu ergänzen, die in Konsultation mit allen Interessengruppen erstellt werden.

Sonstige Anforderungen

Die Richtlinie 2004/23/EG beinhaltet hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. Enthält ein Arzneimittel für neuartige Therapien Humanzellen oder -gewebe, sollte die Richtlinie 2004/23/EG nur auf Spende, Beschaffung und Testung Anwendung finden, da alle weiteren Aspekte in der vorgeschlagenen Verordnung behandelt werden.

Arzneimittel für neuartige Therapien können außerdem als festen Produktbestandteil Medizinprodukte oder aktive implantierbare Geräte gemäß der Definition in Richtlinie 93/42/EWG bzw. Richtlinie 90/385/EWG enthalten. In diesem Fall sollte der Bestandteil „Medizinprodukt“ die grundlegenden Anforderungen dieser Richtlinien erfüllen. Die EMA würde mit dem CAT als einziger Anlaufstelle („one-stop shop“) ein System bereitstellen, in dem sämtliche Aspekte (auch jene betreffend die Medizinprodukte) des Produkts beurteilt. Würde der Bestandteil „Medizinprodukt“ jedoch bereits von einer benannten Stelle beurteilt und zertifiziert, sollte der CAT diese Bescheinigung bei der endgültigen Beurteilung des betreffenden Produkts uneingeschränkt berücksichtigen.

3.4. Aspekte im Anschluss an die Zulassung

Naturngemäß können Arzneimittel für neuartige Therapien länger im menschlichen Körper verbleiben als „konventionelle“ Arzneimittel. Die langfristige Nachbeobachtung von Patienten und die Überwachung im Anschluss an die Zulassung sind bei diesen Produkten von entscheidender Bedeutung. Daher muss unbedingt sichergestellt werden, dass der Antragsteller ein geeignetes Risikomanagementsystem zur Behandlung kritischer Aspekte einrichtet, wenn dies aus Gründen der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigt ist.

Langfristig gesehen ist für die Überwachung der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien ein System, das die vollständige Rückverfolgbarkeit von Patient und Produkt samt dessen Ausgangsstoffen ermöglicht, von ebenso großer Bedeutung und sollte daher vorgeschrieben werden. Dieses Rückverfolgbarkeitssystem sollte in Bezug auf Spende, Beschaffung und Testung von Humangeweben und -zellen mit den Bestimmungen der Richtlinie 2004/23/EG vereinbar sein, auch was die Aspekte Datenschutz, Vertraulichkeit und Anonymität sowohl des Spenders als auch des Empfängers angeht.

3.5. Ethische Aspekte

Allgemeine Grundsätze

In der vorgeschlagenen Verordnung werden die grundlegenden Menschenrechte respektiert und die Prinzipien der EU-Charta der Grundrechte¹⁴ beachtet. Außerdem berücksichtigt sie in geeigneter Weise das Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, das so genannte Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin („Oviedo-Übereinkommen“¹⁵).

Das Thema embryonale Stammzellen wurde im Zuge der Annahme der Richtlinie zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für menschliche Gewebe und Zellen (Richtlinie 2004/23/EG) eingehend erörtert. In diesem Zusammenhang haben die Gemeinschaftsgesetzgeber anerkannt, dass es bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen Konsens unter den Mitgliedstaaten gibt, auf dem auf Unionsebene harmonisierte Entscheidungen über die Verwendung oder das Verbot embryonaler Stammzellen aufbauen könnten. Somit sollte über Verwendung oder Verbot weiterhin auf nationaler Ebene entschieden werden. Wird jedoch eine besondere Verwendung solcher Zellen in einem Mitgliedstaat genehmigt, sollte sichergestellt werden, dass alle Bestimmungen, die zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und zur Wahrung der Grundrechte erforderlich sind, gemeinschaftswelt einheitlich und wirksam angewendet werden.¹⁶

Es wird vorgeschlagen, demselben Ansatz auch in diesem Vorschlag zu folgen. Die vorgeschlagene Verordnung beeinträchtigt nicht die einzelstaatlichen Rechtsvorschriften zum Verbot oder zur Beschränkung der Verwendung einer bestimmten Art von Human- oder Tierzellen oder zum Verkauf, zur Bereitstellung oder Verwendung von Arzneimitteln auf der Grundlage solcher Zellen. Zur Präzisierung dieses Punktes wurden explizite Bestimmungen in den Vorschlag aufgenommen.

Freiwillige, unbezahlte Spenden

Wie in der Richtlinie 2004/23/EG ausgeführt, sollten Produkte auf der Grundlage von Humanorganen und -zellen auf den Grundsätzen der freiwilligen und unentgeltlichen Spende, der Anonymität von Spender und Empfänger, der Unselfgünstigkeit des Spenders sowie der Solidarität zwischen Spender und Empfänger beruhen. Freiwillige und unentgeltliche Gewebe- und Zellspenden sind ein Faktor, der zu hohen Sicherheitsstandards für Gewebe und Zellen und deshalb zum Schutz der menschlichen Gesundheit beitragen kann.

3.6. Wettbewerbsaspekte

Da Arzneimittel für neuartige Therapien in den allgemeinen Regelungsrahmen für Arzneimittel fallen, gelten natürlich sämtliche bereits bestehenden Anreize und wettbewerbsbezogenen Bestimmungen dieses Rechtsrahmens unmittelbar auch für sie. Dazu gehört Folgendes:

- direkter und einheitlicher Zugang zum Gemeinschaftsmarkt durch eine Gemeinschaftszulassung, wobei nationale Verbote der in Abschnitt 3.5 genannten Art nicht berührt werden;

¹⁴ ABLC 364 vom 18.12.2000, S.1.

¹⁵ <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164.htm>

¹⁶ Erwägungsgrund 12 und Artikel 4 Absatz 3 der Richtlinie 2004/23/EG.

- einheitliche Datenschutzfrist (so genannte 8+2+1-Regel)¹⁷;
- mögliche Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden¹⁸;
- mögliche Beschleunigung des Beurteilungsverfahrens¹⁹;
- Möglichkeit von mit Auflagen verbundenen Zulassungen oder von Zulassungen in Ausnahmefällen²⁰;
- spezifische finanzielle Anreize und administrative Unterstützung für kleine und mittlere Unternehmen (KMU)²¹.

Darüber hinaus enthält der Vorschlag weitere spezielle Anreize:

- Die Gebühren für die wissenschaftliche Beratung durch die EMA bei neuartigen Therapien werden unabhängig von der wirtschaftlichen Größe des Antragstellers um 90 % ermäßigt.
- Die Agentur richtet ein System zur frühzeitigen Beurteilung und Zertifizierung qualitätsbezogener und vorklinischer Sicherheitsdaten ein, das jene KMU, die Arzneimittel für neuartige Therapien entwickeln, unabhängig von einem konkreten Zulassungsantrag in Anspruch nehmen können. Mit diesem System sollen KMU unterstützt werden, die sich auf das Frühstadium der Entwicklung konzentrieren, jedoch selbst anschließend keine klinischen Versuche durchführen. Die Zertifizierung von Daten aus dem Frühstadium durch die Agentur dürfte ein wichtiges Verkaufsargument für diejenigen Unternehmen darstellen, die Lizenzen für ihre Technologie an größere Unternehmen vergeben wollen.

¹⁷ Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

¹⁸ Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (ABLL 18 vom 22.1.2000, S.1).

¹⁹ Artikel 14 Absatz 9 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

²⁰ Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

²¹ Artikel 70 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

2005/0227 (COD)

Vorschlag für eine

VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

(Text von Bedeutung für den EW R)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION –

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission²²,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses²³,

nach Stellungnahme des Ausschusses der Regionen²⁴,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 EG-Vertrag²⁵,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Neue wissenschaftliche Fortschritte in der Zell- und Molekularbiotechnologie haben zur Entwicklung neuartiger Therapien geführt wie der Gentherapie, der somatischen Zelltherapie und der Gewebezüchtung (Tissue-Engineering). Dieser im Entstehen begriffene Bereich der Biomedizin bietet neue Möglichkeiten für die Behandlung von Krankheiten und Funktionsstörungen des menschlichen Körpers.
- (2) Wenn diesen neuartigen Therapien menschliche Krankheiten heilende oder verhütende Eigenschaften zugeschrieben werden oder wenn sie im oder am menschlichen Körper zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung verwendet werden können, gelten sie im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 und des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel²⁶ als biologische Arzneimittel. Entsprechend sollten alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften für ihre Herstellung, ihren Vertrieb und ihre Verwendung in erster Linie dem Schutz der öffentlichen Gesundheit dienen.

²² ABLC, S.

²³ ABLC, S.

²⁴ ABLC, S.

²⁵ ABLC, S.

²⁶ ABL L 311 vom 28.11.2001, S. 67. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2004/27/EG (ABL L 136 vom 20.4.2004, S. 34).

- (3) Aus Gründen der Klarheit bedürfen komplexe Therapeutika präziser Legaldefinitionen. Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika sind in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG definiert, eine Legaldefinition für Produkte aus Gewebezüchtungen ist jedoch noch festzulegen.
- (4) Wegen der Neuheit, Komplexität und technischen Spezifität von Arzneimitteln für neuartige Therapien sind eigens auf sie zugeschnittene harmonisierte Vorschriften erforderlich, damit der freie Verkehr dieser Produkte innerhalb der Gemeinschaft und das wirksame Funktionieren des Binnenmarktes im Biotechnologiesektor gewährleistet werden können.
- (5) Im Sinne von Artikel 2 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG sollten Arzneimittel für neuartige Therapien insoweit reguliert werden, als sie für das Inverkehrbringen in Mitgliedstaaten bestimmt sind und sie entweder gewerblich zubereitet werden oder bei ihrer Herstellung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt. Arzneimittel für neuartige Therapien, die in einem Krankenhaus gemäß einer ärztlichen Verschreibung für einen einzelnen Patienten sowohl vollständig zubereitet als auch verwendet werden, sollten also vom Anwendungsbereich dieser Verordnung ausgenommen sein.
- (6) Die Gemeinschaftsvorschriften über Arzneimittel für neuartige Therapien sollten nicht mit Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Zulässigkeit der Verwendung spezifischer Arten menschlicher Zellen, etwa embryonaler Stammzellen, oder tierischer Zellen kollidieren. Sie sollten die Anwendung nationaler Rechtsvorschriften ebenfalls unberührt lassen, die den Verkauf, die Bereitstellung und die Verwendung von Arzneimitteln verbieten oder einschränken, die diese Zellen enthalten, aus ihnen bestehen oder gewonnen werden.
- (7) Diese Verordnung wahrt die Grundrechte, beachtet die in der Charta der Grundrechte der Europäischen Union²⁷ enthaltenen Grundsätze und berücksichtigt das Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin).
- (8) Alle sonstigen modernen Arzneimittel der Biotechnologie, die derzeit auf Gemeinschaftsebene geregelt sind, müssen bereits das zentralisierte Zulassungsverfahren durchlaufen, das eine einheitliche wissenschaftliche Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts nach dem höchsten möglichen Standard durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (im Folgenden: „die Agentur“) beinhaltet. Dieses Verfahren sollte auch für Arzneimittel für neuartige Therapien zwingend vorgeschrieben werden, damit das Fachwissen auf Gemeinschaftsebene erweitert wird, ein hohes Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung dieser Arzneimittel in der Gemeinschaft sichergestellt ist, das Vertrauen der Patienten und der medizinischen Fachkräfte in diese Beurteilung erhalten bleibt und der Zugang dieser innovativen Technologien zum Gemeinschaftsmarkt erleichtert wird.
- (9) Die Beurteilung von Arzneimitteln für neuartige Therapien erfordert häufig ganz spezielle Fachkenntnisse, die über den Bereich der traditionellen Pharmakologie

²⁷

ABLC 364 vom 18.12.2000, S.1.

hinausgehen und andere Fachgebiete wie Biotechnologie und Medizinprodukte berühren. Aus diesem Grund ist es angezeigt, innerhalb der Agentur einen Ausschuss für neuartige Therapien einzurichten, der vom Ausschuss für Humanarzneimittel zur Beurteilung von Daten im Zusammenhang mit Arzneimittel für neuartige Therapien konsultiert werden sollte, bevor er sein endgültiges wissenschaftliches Gutachten abgibt. Darüber hinaus kann der Ausschuss für neuartige Therapien in Zusammenhang mit der Beurteilung sonstiger Arzneimittel konsultiert werden, wenn besonderes Fachwissen aus seinem Zuständigkeitsbereich erforderlich ist.

- (10) Der Ausschuss für neuartige Therapien sollte das beste in der Gemeinschaft vorhandene Fachwissen über Arzneimittel für neuartige Therapien in sich vereinen. Durch die Zusammensetzung des Ausschusses für neuartige Therapien sollte sichergestellt sein, dass die für die neuartigen Therapien relevanten wissenschaftlichen Fachgebiete, darunter Gentherapie, Zelltherapie, Gewebetechnik, Medizinprodukte, Pharmakovigilanz und Ethik, angemessen abgedeckt sind. Patientenorganisationen sowie Chirurgen mit wissenschaftlicher Erfahrung im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien sollten ebenfalls vertreten sein.
- (11) Damit das System wissenschaftlich kohärent und effizient arbeiten kann, sollte die Agentur die Koordinierung zwischen dem Ausschuss für neuartige Therapien und anderen Ausschüssen, beratenden Gruppen und Arbeitsgruppen der Agentur, insbesondere dem Ausschuss für Humanarzneimittel, dem Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden und der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung, gewährleisten.
- (12) Für Arzneimittel für neuartige Therapien sollten dieselben regulatorischen Grundsätze gelten wie für andere Arten von biotechnologischen Arzneimitteln. Allerdings können die technischen Anforderungen, insbesondere die Art und der Umfang qualitätsbezogener, präklinischer und klinischer Daten zum Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts, hochspezifisch sein. Für Gen- und somatische Zelltherapeutika sind diese Anforderungen bereits in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG festgelegt, für Produkte aus Gewebezüchtungen muss dies erst noch erfolgen. Es sollte im Rahmen eines Verfahrens geschehen, das ausreichend flexibel ist, um der rapiden Entwicklung von Wissenschaft und Technologie problemlos zu folgen.
- (13) In der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004²⁸ sind Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen festgelegt. Die vorgeschlagene Verordnung läuft den Grundsätzen dieser Richtlinie nicht zuwider, sondern ergänzt sie dort, wo dies notwendig ist, durch zusätzliche Vorschriften. Enthält ein Arzneimittel für neuartige Therapien Humanzellen oder -gewebe, sollte die Richtlinie 2004/23/EG nur für Spende, Beschaffung und Testung gelten, da alle weiteren Aspekte unter diese Verordnung fallen.
- (14) Grundsätzlich sollten in Arzneimitteln für neuartige Therapien enthaltene Humanzellen oder -gewebe aus freiwilligen und unentgeltlichen Spenden stammen.

²⁸

ABLL 102 vom 7.4.2004, S. 48.

Freiwillige und unentgeltliche Gewebe- und Zellspenden sind ein Faktor, der zu hohen Sicherheitsstandards für Gewebe und Zellen und deshalb zum Schutz der menschlichen Gesundheit beitragen kann.

- (15) Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien sollten in Übereinstimmung mit den übergeordneten Grundsätzen und den ethischen Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln²⁹ durchgeführt werden. Es sollten jedoch auf Arzneimittel für neuartige Therapien zugeschnittene Regelungen zur Anpassung der Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte³⁰ festgelegt werden, damit die speziellen technischen Merkmale dieser Produkte uneingeschränkt berücksichtigt werden.
- (16) Die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien sollte in Einklang mit den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis gemäß der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate³¹ erfolgen. Außerdem sollten eigene Leitlinien für Arzneimittel für neuartige Therapien erstellt werden, damit der besonderen Natur des Herstellungsprozesses angemessen Rechnung getragen wird.
- (17) Arzneimittel für neuartige Therapien können Medizinprodukte oder aktive implantierbare medizinische Geräte enthalten. Diese Produkte und Geräte sollten die grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte³² bzw. der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte³³ erfüllen, damit ein angemessenes Qualitäts- und Sicherheitsniveau gewährleistet ist.
- (18) Es sollten eigene Regeln festgelegt werden, durch die die Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage an die technischen Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien angepasst werden.
- (19) Eine langfristige Nachbeobachtung der Patienten und die Pharmakovigilanz sind Aspekte von entscheidender Bedeutung für Arzneimittel für neuartige Therapien. Wenn dies aus Gründen der öffentlichen Gesundheit gerechtfertigt ist, sollte der

²⁹ ABL L 121 vom 15.2.2001, S. 34.

³⁰ ABL L 91 vom 9.4.2005, S. 13.

³¹ ABL L 262 vom 14.10.2003, S. 22.

³² ABL L 169 vom 12.7.1993, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABL L 284 vom 31.10.2003, S. 1).

³³ ABL L 189 vom 20.7.1990, S. 17. Richtlinie zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABL L 284 vom 31.10.2003, S. 1).

Inhaber der Zulassung daher dazu verpflichtet sein, ein geeignetes Risikomanagementsystem zur Behandlung dieser Aspekte einzurichten.

- (20) Zur Kontrolle der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien ist ein System erforderlich, das die vollständige Rückverfolgbarkeit von Patient wie Produkt ermöglicht. Die Einrichtung und Führung dieses Systems sollten so erfolgen, dass Kohärenz und Übereinstimmung mit den Rückverfolgbarkeitsanforderungen der Richtlinie 2004/23/EG in Bezug auf Humangewebe und -zellen sowie der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG³⁴ sichergestellt sind. Das Rückverfolgbarkeitssystem sollte außerdem die Bestimmungen der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr³⁵ einhalten.
- (21) Da die Wissenschaft in diesem Bereich rapide Fortschritte macht, sollten Unternehmen, die Arzneimitteln für neuartige Therapien entwickeln, die Möglichkeit erhalten, bei der Agentur um wissenschaftliche Beratung nachzusuchen, und zwar auch dann, wenn es um Tätigkeiten nach der Zulassung geht. Als Anreiz sollte die Gebühr für diese wissenschaftliche Beratung auf ein Mindestmaß beschränkt bleiben.
- (22) Die Agentur sollte dazu ermächtigt werden, wissenschaftliche Empfehlungen dazu auszusprechen, ob ein bestimmtes Produkt auf der Grundlage von Zellen oder Geweben die wissenschaftlichen Kriterien erfüllt, die für die Anerkennung als Arzneimitteln für neuartige Therapien gelten, damit sich aus den wissenschaftlichen Fortschritt ergebende Fragen, die andere Fachgebiete wie Kosmetika oder Medizinprodukte betreffen, so früh wie möglich behandelt werden können.
- (23) Studien, die zum Nachweis der Qualität und der präklinischen Sicherheit von Arzneimitteln für neuartige Therapien erforderlich sind, werden häufig von kleinen und mittleren Unternehmen durchgeführt. Als Anreiz zur Durchführung derartiger Studien sollte unabhängig von einem Zulassungsantrag ein System der Beurteilung und Zertifizierung der sich ergebenden Daten durch die Agentur eingeführt werden. Ziel dieses Systems sollte es außerdem sein, die Beurteilung künftiger, auf diesen Daten basierender Zulassungsanträge zu vereinfachen.
- (24) Mit Blick auf die Berücksichtigung der wissenschaftlichen und technischen Entwicklungen sollte die Kommission dazu ermächtigt werden, gegebenenfalls erforderliche Änderungen in Bezug auf die technischen Anforderungen an Zulassungsanträge für Arzneimitteln für neuartige Therapien, die Zusammenfassung der Produktmerkmale, die Etikettierung und die Packungsbeilage vorzunehmen.
- (25) Es sollte vorgesehen werden, dass auf der Grundlage der gewonnenen Erfahrungen Bericht über die Durchführung dieser Verordnung erstattet wird; dabei sollte den

³⁴ ABL L 33 vom 8.2.2003, S. 30.

³⁵ ABL L 281 vom 23.11.1995, S. 31. Richtlinie geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 (ABL L 284 vom 31.10.2003, S. 1).

verschiedenen Arten der zugelassenen Arzneimittel für neuartige Therapien besonderes Augenmerk gelten.

- (26) Die Stellungnahmen des Wissenschaftlichen Ausschusses für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bezug auf die Gewebetechnik sowie der Europäischen Gruppe für Ethik der Naturwissenschaften und der Neuen Technologien sowie die internationalen Erfahrungen auf diesem Gebiet wurden berücksichtigt.
- (27) Die zur Durchführung dieser Verordnung erforderlichen Maßnahmen sollten gemäß dem Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse³⁶ erlassen werden.
- (28) Die Richtlinie 2001/83/EG und die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur³⁷ sollten daher entsprechend geändert werden –

HABEN FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN :

KAPITEL 1

GEGENSTAND UND BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Artikel 1

Gegenstand

Mit dieser Verordnung werden spezielle Vorschriften für die Zulassung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Arzneimitteln für neuartige Therapien festgelegt.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

1. Zusätzlich zu den Begriffsbestimmungen in Artikel 1 der Richtlinie 2001/83/EG und in Artikel 3 Buchstaben a bis l sowie o bis q der Richtlinie 2004/23/EG gelten für die Zwecke dieser Verordnung nachstehende Begriffsbestimmungen:
 - (a) Als Arzneimittel für neuartige Therapien gilt eines der folgenden Humanarzneimittel:
 - Gentherapeutika gemäß Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG ,

³⁶ ABL L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

³⁷ ABL L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

- somatische Zelltherapeutika gemäß Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG,
 - Produkt aus Gewebezüchtungen gemäß der Begriffsbestimmung des Buchstaben b.
- (b) Als Produkt aus Gewebezüchtungen gilt ein Produkt,
- das bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und
 - dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird.

Ein Produkt aus Gewebezüchtungen kann Zellen oder Gewebe menschlichen und/oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Scaffolds oder Matrizes.

- (c) Als bearbeitete Zellen oder bearbeitetes Gewebe gelten Zellen oder Gewebe, auf die mindestens einer der in Anhang I aufgeführten Punkte zutrifft.
- (d) Als kombiniertes Arzneimittel für neuartige Therapien gilt ein Arzneimittel für neuartige Therapien, das folgende Voraussetzungen erfüllt:
- es enthält als festen Produktbestandteil eines oder mehrere Medizinprodukte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe a der Richtlinie 93/42/EWG oder eines oder mehrere aktive implantierbare medizinische Geräte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe c der Richtlinie 90/385/EWG;
 - sein Zell- oder Gewebeanteil muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die sich nicht auf die genannten Produkte und Geräte zurückführen lässt.
2. Ein Arzneimittel für neuartige Therapien, das sowohl autologe (vom Patienten selbst stammende) als auch allogene (von anderen Personen stammende) Zellen oder Gewebe enthält, gilt als Arzneimittel zur allogenen Verwendungs.
3. Ein Produkt, auf das die Definition für „Produkt aus Gewebezüchtungen“ und die Definition für „somatische Zelltherapeutika“ zutreffen, gilt als Produkt aus Gewebezüchtungen.

KAPITEL 2
ZULASSUNGSANFORDERUNGEN

Artikel 3

Spende, Beschaffung und Testung

Enthält ein Arzneimittel für neuartige Therapien Humanzellen oder -gewebe, erfolgen Spende, Beschaffung und Testung gemäß der Richtlinie 2004/23/EG.

Artikel 4

Klinische Prüfungen

1. Die in Artikel 6 Absatz 7 und Artikel 9 Absätze 4 und 6 der Richtlinie 2001/20/EG für Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika festgelegten Regeln gelten auch für Produkte aus Gewebezüchtungen.
2. Zur Berücksichtigung der besonderen Merkmale von Arzneimitteln für neuartige Therapien ändert die Kommission die Richtlinie 2005/28/EG gemäß dem in Artikel 26 Absatz 2 genannten Verfahren.
3. Die Kommission erstellt für Arzneimittel für neuartige Therapien eigene ausführliche Leitlinien zur guten klinischen Praxis.

Artikel 5

Gute Herstellungspraxis

Die Kommission veröffentlicht für Arzneimittel für neuartige Therapien eigene ausführliche Leitlinien in Übereinstimmung mit der guten Herstellungspraxis.

Artikel 6

Besondere Regelungen für Medizinprodukte

1. Ein Medizinprodukt, das Bestandteil eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien ist, muss die grundlegenden Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG erfüllen.
2. Ein aktives implantierbares medizinisches Gerät, das Bestandteil eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien ist, muss die grundlegenden Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 90/385/EWG erfüllen.

Artikel 7

Besondere Anforderungen an Produkte aus Gewebezüchtungen

Ergänzend zu den Anforderungen des Artikels 6 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 umfassen Anträge auf Zulassung eines Gewebetherapeutikums eine Beschreibung der physikalischen Eigenschaften und Leistungsmerkmale des Produkts sowie eine Beschreibung der Produktentwicklungsmethoden in Übereinstimmung mit Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG.

Artikel 8

Technische Anforderungen

Die Kommission ändert den Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG zur Festlegung besonderer technischer Anforderungen für Produkte aus Gewebezüchtungen, insbesondere der in Artikel 7 genannten, zur Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts gemäß dem in Artikel 26 Absatz 2 genannten Verfahren.

KAPITEL 3

ZULASSUNGSVERFAHREN

Artikel 9

Beurteilungsverfahren

1. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur, im Folgenden „Agentur“ genannt, konsultiert den Ausschuss für neuartige Therapien zu der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln für neuartige Therapien, die zur Erstellung von wissenschaftlichen Gutachten gemäß Artikel 5 Absätze 2 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erforderlich ist. Der Ausschuss für neuartige Therapien wird auch in Falle einer Überprüfung des Gutachtens nach Artikel 9 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 konsultiert.
2. Der vom Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß Artikel 62 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bestellte Berichterstatter oder Mitberichterstatter ist Mitglied des Ausschusses für neuartige Therapien. Dieses Mitglied fungiert auch als Berichterstatter oder Mitberichterstatter für den Ausschuss für neuartige Therapien.
3. Der gemäß Absatz 1 eingeholte Rat des Ausschusses für neuartige Therapien wird dem Vorsitzenden des Ausschusses für Humanarzneimittel so frühzeitig übermittelt, dass die in Artikel 6 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 festgelegte Frist eingehalten werden kann.
4. Stimmt das vom Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß Artikel 5 Absätze 2 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erstellte wissenschaftliche Gutachten zu einem

Arzneimittel für neuartige Therapien nicht mit dem Rat des Ausschusses für neuartige Therapien überein, fügt der Ausschuss für Humanarzneimittel seinem Gutachten eine detaillierte wissenschaftliche Begründung der unterschiedlichen Auffassungen bei.

5. Die Agentur legt eigene Verfahren für die Anwendung der Absätze 1 bis 4 fest.

Artikel 10

Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien

1. Im Fall eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien beurteilt die Agentur das gesamte Produkt, auch darin enthaltene Medizinprodukte oder aktive implantierbare medizinische Geräte.
2. Wurde das in einem Arzneimittel für neuartige Therapien enthaltene Medizinprodukt oder aktive implantierbare medizinische Gerät bereits von einer benannten Stelle in Übereinstimmung mit der Richtlinie 93/42/EWG oder der Richtlinie 90/385/EWG beurteilt, berücksichtigt die Agentur die Ergebnisse dieser Beurteilung in ihrer Beurteilung des betreffenden Arzneimittels.

Die Agentur kann die betreffende benannte Stelle dazu auffordern, mit den Ergebnissen ihrer Beurteilung in Zusammenhang stehende Informationen zu übermitteln. Die benannte Stelle übermittelt die Informationen innerhalb eines Monats.

KAPITEL 4

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Artikel 11

Zusammenfassung der Produktmerkmale

Abweichend von Artikel 11 der Richtlinie 2001/83/EG enthält die Zusammenfassung der Produktmerkmale von Arzneimitteln für neuartige Therapien die in Anhang II aufgeführten Informationen in der dort angegebenen Reihenfolge.

Artikel 12

Äußere Umhüllung/Primärverpackung

Abweichend von den Artikeln 54 und 55 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG werden die in Anhang III aufgeführten Angaben auf der äußeren Umhüllung von Arzneimitteln für neuartige Therapien oder, sofern keine äußere Umhüllung vorhanden ist, auf der Primärverpackung aufgeführt.

Artikel 13

Spezielle Primärverpackung

Zusätzlich zu den in Artikel 55 Absätze 2 und 3 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Angaben werden die nachstehenden Angaben auf der Primärverpackung von Arzneimitteln für neuartige Therapien aufgeführt:

- a) die einheitlichen Spende- und Produktcodes gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 2004/23/EG,
- b) im Falle von Arzneimitteln für neuartige Therapien zur autologen Verwendung die persönliche Patienten-Kennnummer und der Vermerk „Nur zur autologen Verwendung“.

Artikel 14

Packungsbeilage

1. Abweichend von Artikel 59 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG wird die Packungsbeilage eines Arzneimittels für neuartige Therapien in Übereinstimmung mit der Zusammenfassung der Produktmerkmale erstellt und beinhaltet die in Anhang IV aufgeführten Informationen in der dort angegebenen Reihenfolge.
2. Die Packungsbeilage spiegelt die Ergebnisse der Befragung von Patientenzielgruppen wider, mit der sichergestellt werden soll, dass sie lesbar, klar und benutzerfreundlich ist.

KAPITEL 5

NACH DER ZULASSUNG GELTENDE VORSCHRIFTEN

Artikel 15

Risikomanagement nach der Zulassung

1. Ergänzend zu den Pharmakovigilanzvorschriften in Artikel 21 bis 29 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erläutert der Antragsteller in seinem Zulassungsantrag ausführlich die Maßnahmen, die er vorgesehen hat, um die Überwachung der Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu gewährleisten.
2. Besteht besonderer Anlass zu Besorgnis, kann die Kommission auf den Rat der Agentur hin die Zulassungsbedingung stellen, dass ein Risikomanagement einschließlich einer Bewertung der Effizienz dieses Systems eingerichtet wird, durch das die Risiken in Verbindung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien ermittelt, vermieden oder minimiert werden sollen, oder dass der Zulassungsinhaber spezifische Studien im Anschluss an das Inverkehrbringen durchführt und der Agentur zur Prüfung vorlegt.

Darüber hinaus kann die Agentur die Vorlage zusätzlicher Berichte fordern, die die Bewertung der Effizienz eines Risikomanagementsystems und die Ergebnisse derartiger Studien beinhalten.

Die Bewertung der Effizienz eines Risikomanagementsystems und die Ergebnisse durchgeführter Studien werden in die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Sicherheit nach Artikel 24 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgenommen.

3. Die Agentur informiert unverzüglich die Kommission, wenn sie der Auffassung ist, dass der Zulassungsinhaber die in Absatz 2 genannten Anforderungen nicht erfüllt.
4. Die Agentur erstellt ausführliche Leitlinien in Bezug auf die Anwendung der Absätze 1, 2 und 3.

Artikel 16

Rückverfolgbarkeit

1. Der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels für neuartige Therapien erstellt und betreibt ein System, durch das sichergestellt wird, dass jedes einzelne Produkt und seine Ausgangs- und Rohstoffe, einschließlich aller mit den darin enthaltenen Geweben oder Zellen in Berührung kommenden Stoffe, über Bezug, Herstellung, Verpackung, Transport und Lieferung an das Krankenhaus, die Einrichtung oder private Praxis, in dem/der das Produkt verwendet wird, rückverfolgt werden können.
2. Das Krankenhaus, die Einrichtung oder die private Praxis, in dem/der das Arzneimittel für neuartige Therapien verwendet wird, erstellt und betreibt ein System zur Rückverfolgbarkeit von Patienten und Produkten. Dieses System beinhaltet ausreichend detaillierte Angaben, die es erlauben, jedes einzelne Produkt mit dem Patienten in Verbindung zu bringen, der es erhielt, und umgekehrt.
3. Enthält ein Arzneimittel für neuartige Therapien Humanzellen oder -gewebe, stellt der Zulassungsinhaber ebenso wie das Krankenhaus, die Einrichtung oder die private Praxis, in dem/der das Produkt verwendet wird, sicher, dass die in Übereinstimmung mit den Absätzen 1 und 2 eingerichteten Rückverfolgbarkeitssysteme die Anforderungen der Artikel 8 und 14 der Richtlinie 2004/23/EG in Bezug auf Humanzellen und -gewebe außer Blutzellen und der Artikel 14 und 24 der Richtlinie 2002/98/EG in Bezug auf menschliche Blutzellen ergänzen und mit ihnen vereinbar sind.
4. Der Zulassungsinhaber bewahrt die in Absatz 1 genannten Daten mindestens 30 Jahre nach dem Inverkehrbringen des Produkts auf; die Kommission kann auch eine längere Aufbewahrungsdauer als Zulassungsbedingung vorschreiben.
5. Befindet sich der Zulassungsinhaber in Konkurs oder Liquidation und hat er die Zulassung keiner anderen Rechtsperson übertragen, werden die in Absatz 1 genannten Daten an die Agentur weitergegeben.

6. Wird die Zulassung ausgesetzt, zurückgenommen oder widerrufen, gelten die Verpflichtungen der Absätze 1, 3 und 4 weiterhin für den Zulassungsinhaber.
7. Die Kommission erstellt ausführliche Leitlinien für die Anwendung der Absätze 1 bis 6, insbesondere zu Art und Umfang der in Absatz 1 genannten Daten.

KAPITEL 6 ANREIZE

Artikel 17

Wissenschaftliche Beratung

1. Der Antragsteller oder der Zulassungsinhaber kann die Agentur um Beratung zu Entwicklung und Durchführung der Pharmakovigilanz und des in Artikel 15 genannten Risikomanagements ersuchen.
2. Abweichend von Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 297/95 gilt in Bezug auf Arzneimittel für neuartige Therapien für die in Absatz 1 und in Artikel 57 Absatz 1 Buchstaben der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannte Beratung eine um 90 % ermäßigte Gebühr.

Artikel 18

Wissenschaftliche Empfehlung zur Einstufung als neuartige Therapie

1. Antragsteller, die ein Produkt auf der Grundlage von Zellen oder Geweben entwickeln, können die Agentur um eine wissenschaftliche Empfehlung in der Frage ersuchen, ob das betreffende Produkt aus wissenschaftlicher Sicht unter die Definition von Arzneimitteln für neuartige Therapien fällt. Die Agentur spricht diese Empfehlung nach Rücksprache mit der Kommission aus.
2. Die Agentur veröffentlicht Zusammenfassungen der gemäß Absatz 1 ausgesprochenen Empfehlungen nach Streichung aller vertraulichen Angaben vom erzielten Art.

Artikel 19

Zertifizierung von qualitätsbezogenen und präklinischen Daten

Kleine und mittlere Unternehmen, die ein Arzneimittel für neuartige Therapien entwickeln, können der Agentur alle qualitätsbezogenen und, wenn verfügbar, präklinischen Daten vorlegen, die gemäß den Modulen 3 und 4 des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG für die wissenschaftliche Beurteilung und Zertifizierung erforderlich sind.

Die Kommission legt die Bestimmungen für die Beurteilung und Zertifizierung solcher Daten gemäß dem in Artikel 26 Absatz 2 genannten Verfahren fest.

KAPITEL 7
AUSSCHUSS FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

Artikel 20

Ausschuss für neuartige Therapien

1. Innerhalb der Agentur wird ein Ausschuss für neuartige Therapien eingerichtet.
2. Sofern in der vorliegenden Verordnung nicht anders vorgesehen, gilt für den Ausschuss für neuartige Therapien die Verordnung (EG) Nr. 726/2004.
3. Der Verwaltungsdirektor der Agentur gewährleistet eine angemessene Koordinierung zwischen dem Ausschuss für neuartige Therapien und den anderen Ausschüssen der Agentur, insbesondere dem Ausschuss für Humanarzneimittel und dem Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden, ihren Arbeitsgruppen und sonstigen beratenden wissenschaftlichen Gruppen.

Artikel 21

Zusammensetzung des Ausschusses für neuartige Therapien

1. Der Ausschuss für neuartige Therapien setzt sich zusammen aus:
 - (a) fünf Mitgliedern des Ausschusses für Humanarzneimittel und fünf Stellvertretern, die von diesem Ausschuss benannt werden;
 - (b) jeweils einem Mitglied und einem Stellvertreter, die von denjenigen Mitgliedstaaten benannt werden, deren zuständige nationale Behörden nicht durch die vom Ausschuss für Humanarzneimittel benannten Mitglieder und Stellvertreter vertreten sind;
 - (c) vier Mitgliedern, die die Kommission auf der Grundlage eines öffentlichen Aufrufs zur Interessenbekundung benennt, wobei zwei die Chirurgen und zwei die Patientenverbände vertreten.
2. Alle Mitglieder des Ausschusses für neuartige Therapien werden aufgrund ihrer wissenschaftlichen Qualifikation oder Erfahrung in Bezug auf Arzneimittel für neuartige Therapien ausgewählt. Für die Zwecke des Absatzes 1 Buchstabe b arbeiten die Mitgliedstaaten unter der Koordinierung des Verwaltungsdirektors der Agentur zusammen, damit gewährleistet ist, dass die endgültige Zusammensetzung des Ausschusses für neuartige Therapien in geeigneter und ausgewogener Weise die Wissenschaftsbereiche abdeckt, die für neuartige Therapien von Bedeutung sind;

dazu gehören die Bereiche Medizinprodukte, Gewebezüchtung, Gentherapie, Zelltherapie, Biotechnologie, Pharmakovigilanz, Risikomanagement und Ethik.

3. Die Mitglieder des Ausschusses für neuartige Therapien werden für eine Amtszeit von drei Jahren benannt, die verlängert werden kann. Auf den Sitzungen des Ausschusses für neuartige Therapien können sie sich von Sachverständigen begleiten lassen.
4. Der Ausschuss für neuartige Therapien wählt einen Vorsitzenden unter seinen Mitgliedern; seine Amtszeit beträgt drei Jahre und kann einmal verlängert werden.
5. Die Agentur veröffentlicht die Namen und wissenschaftlichen Qualifikationen der Mitglieder.

Artikel 22

Interessenkonflikte

1. Die Mitglieder des Ausschusses für neuartige Therapien und ihre Sachverständigen verpflichten sich, in öffentlichem Interesse und unter Wahrung ihrer Unabhängigkeit zu handeln. Sie dürfen keine finanziellen oder sonstigen Interessen in der Arzneimittel-, Medizinprodukte- oder Biotechnologiebranche haben, die ihre Unparteilichkeit beeinträchtigen könnten.
2. Alle indirekten Interessen, die mit der Arzneimittel-, Medizinprodukte- oder Biotechnologiebranche in Zusammenhang stehen könnten, werden in das in Artikel 63 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannte Register aufgenommen.

Artikel 23

Aufgaben des Ausschusses für neuartige Therapien

Zu den Aufgaben des Ausschusses für neuartige Therapien gehört Folgendes:

- (a) Beratung des Ausschusses für Humanarzneimittel zu Daten, die im Zuge der Entwicklung eines Arzneimittels für neuartige Therapien erarbeitet wurden, im Hinblick auf die Abfassung eines Gutachtens zu dessen Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit;
- (b) auf Ersuchen des Ausschusses für Humanarzneimittel Beratung zu Arzneimitteln, in deren Fall die Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit Fachwissen in einem der in Artikel 21 Absatz 2 genannten wissenschaftlichen Bereiche erfordern kann;
- (c) auf Ersuchen des Verwaltungsdirektors der Agentur oder der Kommission Beratung in Fragen, die mit Arzneimitteln für neuartige Therapien in Verbindung stehen;

- (d) wissenschaftliche Unterstützung bei der Ausarbeitung von Unterlagen in Zusammenhang mit der Verwirklichung der Ziele dieser Verordnung;
- (e) auf Ersuchen der Kommission Bereitstellung von wissenschaftlichem Fachwissen und Beratung bei Gemeinschaftsinitiativen, die mit der Entwicklung innovativer Arzneimittel und Therapien in Verbindung stehen, welche Fachwissen in einem der in Artikel 21 Absatz 2 genannten wissenschaftlichen Sachgebiete erfordern.

KAPITEL 8

ALLGEMEINE UND SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 24

Anpassung von Anhängen

Die Kommission ändert die Anhänge I bis IV nach dem in Artikel 26 Absatz 2 genannten Verfahren, um sie an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.

Artikel 25

Berichterstattung

Innerhalb von fünf Jahren nach Inkrafttreten dieser Verordnung veröffentlicht die Kommission einen allgemeinen Bericht über ihre Anwendung, der umfassende Informationen über die verschiedenen Arten der gemäß dieser Verordnung zugelassenen Arzneimittel für neuartige Therapien umfasst.

Artikel 26

Ausschussverfahren

1. Die Kommission wird vom ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel unterstützt, der auf der Grundlage von Artikel 121 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG eingesetzt wurde.
2. Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

Der Zeitraum nach Artikel 5 Absatz 6 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf drei Monate festgesetzt.

Artikel 27

Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

Die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 wird wie folgt geändert:

(1) Artikel 56 wird wie folgt geändert:

(a) In Absatz 1 wird folgender Buchstabe d) eingefügt:

„d) den Ausschuss für neuartige Therapien;“

(b) In Absatz 2 Unterabsatz 1 Satz 1 wird „in Absatz 1 Buchstaben a) bis d)“ ersetzt durch „in Absatz 1 Buchstaben a) bis d)a“.

(2) Im Anhang wird folgende Nummer 1a eingefügt:

„1a Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung (EG) Nr. [...] /... des Europäischen Parlaments und des Rates (Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien)*]“

* A.B.L.L. [...] vom [...], S. [...].“

Artikel 28

Änderung der Richtlinie 2001/83/EG

Die Richtlinie 2001/83/EWG wird wie folgt geändert:

(1) In Artikel 3 wird folgender Absatz 7 angefügt:

„7. Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung (EG) Nr. [...] /... des Europäischen Parlaments und des Rates (Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien)*], die gemäß einer ärztlichen Verschreibung für einen einzelnen Patienten in ein und demselben Krankenhaus vollständig zubereitet und verwendet werden.“

* A.B.L.L. [...] vom [...], S. [...].“

(2) In Artikel 4 wird folgender Absatz 5 angefügt:

„5. Diese Richtlinie und alle darin genannten Verordnungen betreffen nicht die Anwendung einzelstaatlicher Rechtsvorschriften, die die Verwendung spezifischer Arten menschlicher oder tierischer Zellen oder den Verkauf, die Lieferung und die Verwendung von Arzneimitteln, die diese Zellen enthalten, aus ihnen bestehen oder

aus ihnen gewonnen werden, untersagen oder beschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission die betreffenden nationalen Rechtsvorschriften mit.“

(3) Artikel 6 Absatz 1 Unterabsatz 1 erhält folgende Fassung:

„Ein Arzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn von der zuständigen Behörde dieses Mitgliedstaats nach dieser Richtlinie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde oder wenn eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates* in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. [...]/... des Europäischen Parlaments und des Rates (Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien)**] erteilt wurde.“

* A.B.L.L. 136 vom 30.4.2004, S.1.

** A.B.L.L. [...] vom [...], S. [...].“

Artikel 29

Übergangszeitraum

1. Arzneimittel für neuartige Therapien, die sich im Einklang mit nationalen und gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung bereits rechtmäßig in der Gemeinschaft im Verkehr befinden, müssen spätestens zwei Jahre nach ihrem Inkrafttreten dieser Verordnung entsprechen.
2. Abweichend von Artikel 3 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 297/95 wird für Anträge auf Zulassung der in Absatz 1 genannten Arzneimittel für neuartige Therapien keine Gebühr erhoben.

Artikel 30

Diese Verordnung tritt am 20. Tag nach ihrer Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union in Kraft.

Sie gilt ab dem [drei Monate nach Inkrafttreten].

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den

Im Namen des Europäischen Parlaments
Der Präsident

Im Namen des Rates
Der Präsident

ANHANG I:Punkte, auf die in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe c verwiesen wird

Zellen oder Gewebe gelten als „bearbeitet“, wenn mindestens einer der nachstehenden Punkte auf sie zutrifft:

- (1) Die Zellen oder Gewebe wurden substantiell manipuliert, so dass ihre ursprünglichen biologischen Merkmale, physiologischen Funktionen oder strukturellen Eigenschaften, die für das beabsichtigte Regenerieren, Reparieren oder Ersetzen relevant sind, beeinflusst werden.

Folgende Manipulationen gelten nicht als substantielle Manipulationen:

- Schneiden
- Zerreiben
- Formen
- Zentrifugieren
- Einlegen in antibiotischen oder antimikrobiellen Lösungen
- Sterilisieren
- Bestrahlen
- Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen
- Filtern
- Lyophilisierung
- Einfrieren
- Kryopräservation
- Verglasen

- (2) Die beabsichtigte Verwendung der Zellen oder Gewebe betrifft beim Empfänger nicht die gleiche/n wesentliche/n Funktion/en wie beim Spender.
- (3) Die Zellen oder Gewebe sind Bestandteil eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien.

ANHANG II:
Zusammenfassung der Produktmerkmale

1. Name des Arzneimittels

2. Zusammenfassung des Produkts:

2.1 Allgemeine Produktbeschreibung, falls erforderlich mit erläuternden Zeichnungen und Abbildungen

2.2 Qualitative und quantitative Zusammenfassung aus Wirkstoffen und sonstigen Produktbestandteilen, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verwendung, Verabreichung oder Implantation des Produkts erforderlich ist. Enthält das Produkt Zellen oder Gewebe, sind diese Zellen oder Gewebe sowie ihre genaue Herkunft ausführlich zu beschreiben.

3. Darreichungsform

4. Klinische Angaben

4.1 Therapeutische Indikationen

4.2 Dosierung und detaillierte Anweisungen für Verwendung, Applikation, Implantation oder Verabreichung an/bei Erwachsene/n und, bei Bedarf, Kinder/n oder sonstige/n besondere/n Personengruppen, falls erforderlich mit erläuternden Zeichnungen und Abbildungen

4.3 Gegenanzeigen

4.4 Besondere Warn- und Vorsichtshinweise für den Gebrauch, einschließlich aller besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die von Personen zu treffen sind, die mit derartigen Produkten umgehen und sie Patienten verabreichen oder implantieren, sowie alle gegebenenfalls von dem Patienten zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen

4.5 Medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen

4.6 Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

4.7 Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen

4.8 Unerwünschte Wirkungen

4.9 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen)

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften, falls zutreffend

5.2 Präklinische Daten zur Unbedenklichkeit

6. Qualitätsbezogene Angaben

- 6.1 Verzeichnis der Konservierungssysteme und Trägerstoffe, falls zutreffend
 - 6.2 Hauptinkompatibilitäten, falls zutreffend
 - 6.3 Dauer der Haltbarkeit, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung der Primärverpackung
 - 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
 - 6.5 Art und Inhalt von Behältnissen und Spezialausrüstung für Verwendung, Verabreichung oder Implantation
 - 6.6 Besondere Vorsichtshinweise und Anweisungen für den Umgang mit einem gebrauchten Arzneimittel für neuartige Therapien oder mit Abfällen eines solchen Produkts und für ihre Beseitigung, falls zutreffend
7. Zulassungsinhaber
 8. Zulassungsnummer/n
 9. Datum der Erteilung der Erstgenehmigung oder der Verlängerung der Genehmigung
 10. Datum der Überarbeitung des Textes

ANHANG III:
Etikettierung

- a) Name des Arzneimittels und gegebenenfalls ein Hinweis darauf, ob es für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist; der internationale Freiname (INN), oder bei Fehlen des INN der gebräuchliche Name
- b) Beschreibung des/der Wirkstoffe/s in Form der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung; enthält das Produkt Zellen oder Gewebe, der Hinweis „Dieses Produkt enthält Zellen menschlicher/tierischer [je nachdem] Herkunft.“ zusammen mit einer Kurzbeschreibung dieser Zellen oder Gewebe und ihrer genauen Herkunft
- c) Pharmazeutische Form
- d) Verzeichnis der Konservierungssysteme und Trägerstoffe, falls zutreffend
- e) Art und erforderlichenfalls Weg der Verwendung, Applikation, Verabreichung oder Implantation. Falls zutreffend, ist Raum für die Angabe der verschriebenen Dosierung vorzusehen.
- f) Besondere Warnhinweise, wonach das Arzneimittel außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufzubewahren ist
- g) Auf das betreffende Arzneimittel zutreffende besondere Warnhinweise
- h) Unverschlüsseltes Verfallsdatum (Monat, Jahr und Tag, falls zutreffend)
- i) Gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
- j) Gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls von Arzneimitteln sowie ein Hinweis auf bestehende geeignete Sammelsysteme
- k) Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und gegebenenfalls der Name des von ihm benannten Vertreters
- l) Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen
- m) Chargennummer des Herstellers und die einheitlichen Spende- und Produktcodes gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 2004/23/EG
- n) Im Falle von Arzneimitteln für neuartige Therapien zur autologen Verwendung die persönliche Patienten-Kennnummer und die Erklärung „Nur zur autologen Verwendung.“

ANHANG IV :
Packungsbeilage

a) Zur Identifizierung des Arzneimittels für neuartige Therapien:

i) Name des Arzneimittels für neuartige Therapien und ein Hinweis darauf, ob es für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist. Der gebräuchliche Name muss aufgeführt werden, wenn das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält und sein Name ein Phantasiename ist.

ii) Die therapeutische Klasse oder Wirkungsweise in einer für den Patienten leicht verständlichen Form

iii) Enthält das Produkt Zellen oder Gewebe, eine Beschreibung dieser Zellen oder Gewebe und ihrer genauen Herkunft

b) Heilanzeigen

c) Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme oder Verwendung des Arzneimittels bekannt sein müssen:

i) Gegenanzeigen

ii) Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung

iii) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (z. B. mit Alkohol, Tabak, Nahrungsmitteln), die die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinträchtigen können

iv) Besondere Warnhinweise

v) Etwaige Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen

vi) Arzneiträgerstoffe, deren Kenntnis für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wichtig ist und die in den nach Artikel 65 der Richtlinie 2001/83/EG veröffentlichten Leitlinien enthalten sind

Das Verzeichnis berücksichtigt auch die besondere Situation bestimmter Verbrauchergruppen (Kinder, schwangere oder stillende Frauen, ältere Menschen, Personen mit besonderen Erkrankungen).

d) Die für eine ordnungsgemäße Verwendung erforderlichen üblichen Anweisungen, insbesondere

i) Dosierung

ii) Zusammenfassung von Art der Verwendung, Applikation, Verabreichung oder Implantation sowie, falls erforderlich, des Verabreichungswegs

sowie gegebenenfalls je nach Art des Erzeugnisses:

iii) Häufigkeit der Verabreichung, erforderlichenfalls mit Angabe des genauen Zeitpunkts, zu dem das Arzneimittel verabreicht werden kann oder muss;

iv) Dauer der Behandlung, falls diese begrenzt werden sollte;

v) Maßnahmen für den Fall einer Überdosierung (z. B. Symptome, Erste-Hilfe-Maßnahmen);

vi) Informationen über Maßnahmen für den Fall, dass die Verabreichung einer oder mehrerer Dosen unterlassen wurde;

vii) die ausdrückliche Empfehlung, gegebenenfalls den Arzt oder Apotheker bei Fragen zur Verwendung des Arzneimittels zu konsultieren.

e) Eine Beschreibung der Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung des Arzneimittels beobachtet werden können, und der gegebenenfalls zu ergreifenden Gegenmaßnahmen; der Patient sollte ausdrücklich aufgefordert werden, seinem Arzt oder Apotheker jede unerwünschte Wirkung mitzuteilen, die in der Packungsbeilage nicht aufgeführt ist.

f) Ein Verweis auf das auf der Verpackung angegebene Verfallsdatum sowie

i) ein Warnhinweis, das Arzneimittel nach Überschreiten dieses Datums nicht mehr zu verwenden;

ii) gegebenenfalls ein Hinweis auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

iii) gegebenenfalls ein Warnhinweis auf bestimmte sichtbare Anzeichen dafür, dass ein Arzneimittel nicht mehr zu verwenden ist;

iv) die vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung;

vi) Name und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls Name der vom Inhaber benannten Vertreter in den Mitgliedstaaten;

vi) Name und Anschrift des Herstellers.

g) Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

FINANZBOGEN

Politikbereich: Binnenmarkt (Art. 95 EG-Vertrag)

Tätigkeiten: Die folgenden politischen Ziele sind betroffen:

- Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus für europäische Patienten, die mit neuartigen Therapien behandelt werden
- Vereinfachung des Marktzugangs für Produkte für neuartige Therapien und besseres Funktionieren des Binnenmarktes in diesem Sektor
- Förderung der Wettbewerbsfähigkeit europäischer Unternehmen in diesem Bereich, insbesondere von kleinen und mittleren Unternehmen

BEZEICHNUNG DER MASSNAHME: VERORDNUNG ÜBER ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN UND ZUR ÄNDERUNG DER RICHTLINIE 2001/83/EG UND DER VERORDNUNG (EG) NR. 726/2004

1. HAUSHALTSLINIE (N) (NUMMER UND BEZEICHNUNG)

02 04 02 01 – Europäische Arzneimittel-Agentur – Zuschüsse im Rahmen der Titel 1 und 2

02 04 02 02 – Europäische Arzneimittel-Agentur – Zuschüsse im Rahmen des Titels 3

2. ALLGEMEINE ZAHLENGABEN

2.1. Gesamttitelausstattung der Maßnahme (Teil B)

Der Vorschlag hat Folgen für die EM EA, wirkt sich jedoch nicht direkt auf die Mittelausstattung des Gemeinschaftshaushalts aus. Eine ausführliche Berechnung der Auswirkungen auf die EM EA befindet sich im Anhang.

2.2. Laufzeit

Die vorgeschlagene Verordnung gilt voraussichtlich ab Ende 2007. Die Folgen wurden für den Zeitraum 2008-2012 berechnet; die Auswirkungen für 2007 sind zu vernachlässigen.

2.3. Mehrjährige Gesamtvorausschätzung der Ausgaben

Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

2.4. Vereinbarkeit mit der Finanzplanung und der Finanziellen Vorausschau

[X] Der Vorschlag kann eine Anpassung der betreffenden Rubrik der Finanziellen Vorausschau erforderlich machen.

2.5. Finanzielle Auswirkungen auf die Einnahmen

[X] Der Vorschlag zeitigt keine finanziellen Auswirkungen auf die Gemeinseinnahmen.

3. HAUSHALTSTECHNISCHE MERKMALE

Art der Ausgaben		Neu	EFTA - Beitrag	Beiträge von Bewerberländern	Rubrik der Finanziellen Vorausschau
NOA	Getrennte Mittel	NEIN	JA	NEIN	Nr.3 (1a)

4. RECHTSGRUNDLAGE

- Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere Artikel 95
- Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Mai 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABL L 136 vom 30.4.2004, S. 1)
- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABL L 311 vom 28.11.2001, S. 67, geändert durch ABL L 136 vom 30.4.2004, S. 34)
- Verordnung (EG) Nr. 297/95 des Rates vom 10. Februar 1995 über die Gebühren der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABL L 35 vom 15.2.1995, S. 1, geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 2743/98 vom 14. Dezember 1998, ABL L 345 vom 19.12.1998, S. 3, und durch die Verordnung (EG) Nr. 494/2003 vom 18. März 2003, ABL L 73 vom 19.3.2003, S. 6. Siehe auch KOM (2005) 106

5. BESCHREIBUNG UND BEGRÜNDUNG

5.1. Notwendigkeit einer Maßnahme der Gemeinschaft

5.1.1. Ziele

Die wichtigsten Ziele des Vorschlags sind:

- Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus für europäische Patienten, die mit Produkten für neuartige Therapien behandelt werden
- Vereinfachung des Marktzugangs für Produkte für neuartige Therapien
- Förderung der Wettbewerbsfähigkeit europäischer Unternehmen dieser Branche
- Gewährleistung von Rechtssicherheit

Mit dem Vorschlag wird ein Beitrag zu den drei strategischen Zielen des Gemeinschaftsrechts für Arzneimittel geleistet:

- (1) Gewährleistung eines angemessenen Schutzes der öffentlichen Gesundheit in der gesamten Gemeinschaft
- (2) Unterstützung der Vervollendung des Binnenmarktes im Arzneimittelsektor
- (3) Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie der Union

5.1.2. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Ex-ante-Bewertung

Zu dem Vorschlag der Kommission wurde eine Folgenabschätzung durchgeführt. Sie basiert auf:

- Erfahrungen mit den bestehenden EU-Rechtsvorschriften für Arzneimittel, Medizinprodukte und Humangebilde und -zellen
- Erfahrungen der EMA mit Gentherapeutika und somatischen Zelltherapeutika
- der ausführlichen Konsultation aller Interessengruppen
- zwei Studien zum Thema Gewebezüchtung, die vom Institute for Prospective Technological Studies (IPTS) durchgeführt wurden
- Erfahrungen mit den Rechtsvorschriften für Humanzellen und -gewebe sowie für Produkte auf der Grundlage von Zellen und Geweben (HCT/Ps) in den Vereinigten Staaten (USA)
- der veröffentlichten Literatur über die regenerative Medizin im Allgemeinen

Zur Vorbereitung der vorgeschlagenen Verordnung wurden sämtliche Interessengruppen umfassend konsultiert. Dies geschah in folgender Form :

- Workshops und Rundtischgespräche;
- Befragung von Betroffenen;
- öffentliche Konsultationen im Internet.

Die sich daraus ergebenden Rückmeldungen wurden bei der weiteren Ausarbeitung des Vorschlags sorgfältig berücksichtigt.

5.1.3. Maßnahmen infolge der Ex-post-Bewertung

In Bezug auf Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika basiert der Vorschlag auf den Erfahrungen mit den für Arzneimittel, Medizinprodukte sowie Humangenewebe und -zellen geltenden Vorschriften, auf Erfahrungen der EMA mit Gentherapeutika und somatischen Zelltherapeutika sowie auf den Erfahrungen mit dem HCT/PS-Recht in den USA.

Für die Gewebezüchtung gibt es derzeit noch keinen Rahmen. Daher konnte keine Ex-post-Bewertung auf Gemeinschaftsebene durchgeführt werden. Allerdings wurden die Erfahrungen auf nationaler Ebene, insbesondere die des Vereinigten Königreichs, Frankreichs und Deutschlands, sorgfältig analysiert und berücksichtigt.

5.2. Geplante Einzelmaßnahmen und Modalitäten der Intervention zu Lasten des Gemeinschaftshaushalts

Es kann leicht gemessen werden, ob die Ziele und die erwarteten Ergebnisse erreicht wurden, z.B. anhand folgender Größen:

- Zahl der Zulassungsanträge für Produkte für neuartige Therapien
- Zahl der Anträge für mit Auflagen verbundene Zulassungen
- Zahl der Anträge für eine beschleunigte Beurteilung von Zulassungsanträgen
- Zahl der Anträge auf Bereitstellung wissenschaftlicher Beratung
- Zahl der erteilten Zulassungen
- Prozentanteil der Anträge von KMU an der Gesamtzahl
- Zahl der Anträge auf Studien nach dem Inverkehrbringen, Pharmakovigilanzpläne und Risikomanagementsysteme sowie Erfüllung dieser Pläne

5.3. Durchführungsmodalitäten

Zentralisierte Verwaltung, indirekt durch Delegation an eine von den Gemeinschaften geschaffene Einrichtung gemäß Artikel 185 der Haushaltsordnung (EM EA).

6. FINANZIELLE AUSWIRKUNGEN

- Die vorgeschlagene Verordnung wirkt sich unmittelbar auf die Europäische Arzneimittelagentur aus. (Siehe Abschnitt 10.)
- Neuartige Therapien bilden einen jungen, in Europa rasch wachsenden Sektor. Er wird somit weitreichende Möglichkeiten unterschiedlicher Art bieten. Der Regulierungsrahmen ist nur einer der Faktoren, die die künftige Entwicklung in diesem Bereich beeinflussen. Es stehen lediglich begrenzte und statische Informationen über diese Wachstumsbranche zur Verfügung. Die hier angeführten Zahlen können daher nur als Schätzwerte betrachtet werden.

6.1. Finanzielle Gesamtbelastung für Teil B des Haushalts (während des gesamten Planungszeitraums)

6.1.1. Finanzielle Intervention

Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

6.1.2. Technische und administrative Hilfe, Unterstützungsausgaben und IT-Ausgaben (Verpflichtungsermächtigungen)

Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

6.2. Berechnung der Kosten für jede zu Lasten von Teil B vorgesehene Einzelaktion (während des gesamten Planungszeitraums)

Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

7. AUSWIRKUNGEN AUF PERSONAL-UND VERWALTUNGSAUSGABEN

7.1. Auswirkungen im Bereich der Humansressourcen

Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

7.2. Finanzielle Gesamtbelastung durch die Humansressourcen

Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

7.3. Sonstige Verwaltungsausgaben im Zusammenhang mit der Maßnahme
Keine (siehe Abschnitt 10 über die Abschätzung der Folgen für die EM EA).

8. ÜBERWACHUNG UND BEWERTUNG

8.1. Überwachung

Die meisten Wirkungen des Vorschlags lassen sich unmittelbar messen. Außerdem sind in den Artikeln 67 bis 70 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Finanzvorschriften für die jährliche Feststellung, Durchführung und Überwachung des Haushalts der EM EA sowie für die Berichterstattung festgelegt; zu dem Haushalt gehören auch Einnahmen aus von Unternehmen entrichteten Gebühren sowie Ausgaben für die Beurteilung, Überwachung und die Pharmakovigilanz nach der Zulassung. Entsprechend werden im Zusammenhang mit der Durchführung dieser Artikel und der Bestimmungen dieses Vorschlags geeignete Monitoringdaten über neuartige Therapien zusammengetragen.

8.2. Modalitäten und Periodizität der vorgesehenen Bewertung

Die EM EA wird jährlich im Rahmen ihres Jahresberichts eine Analyse der in Anwendung der Verordnung gewonnenen Erfahrungen vornehmen.

9. BETRUGSBEKÄMPFUNGSMASSNAHMEN

Die Europäische Arzneimittelagentur verfügt über spezifische Haushaltskontrollmechanismen und -verfahren. Der Verwaltungsrat, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten, der Kommission und des Europäischen Parlaments zusammensetzt, stellt den Haushaltsplan der Agentur fest (Artikel 66 Buchstabe f der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) und verabschiedet die internen Finanzbestimmungen (Artikel 66 Buchstabe g). Der Europäische Rechnungshof prüft jedes Jahr die Ausführung des Haushaltsplans (Artikel 68 Absatz 3).

Die Vorschriften der Verordnung (EG) Nr. 1073/1999 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Mai 1999 über die Untersuchungen des Europäischen Amtes für Betrugsbekämpfung (OLAF) gelten ohne Einschränkung für die EM EA. Ferner wurde bereits am 1. Juni 1999 ein Beschluss über die Zusammenarbeit mit dem OLAF verabschiedet (EM EA/D/15007/99).

Das Qualitätssicherungssystem der Agentur ermöglicht eine kontinuierliche Überprüfung, mit der sichergestellt werden soll, dass die richtigen Verfahren angewandt werden und dass diese geeignet und effizient sind. In diesem Rahmen werden jedes Jahr mehrere interne Audits durchgeführt.

10. ANHANG : AUSFÜHRLICHE BERECHNUNG DER FINANZIELLEN AUSWIRKUNGEN DES VORSCHLAGS AUF EINKOMMEN UND AUSGABEN DER EM EA

Einleitung

Der Vorschlag hat mehrere Folgen für die EM EA ; diese ergeben sich insbesondere aus:

- (1) der Schaffung eines neuen Ausschusses und der damit zusammenhängenden Infrastruktur,
- (2) der Einreichung neuer Anträge auf dem Weg des zentralisierten Verfahrens, für die die Antragsteller Gebühren entrichten müssen.

Die Kosten in Zusammenhang mit Punkt 1 lassen sich analog zu denen für bereits bestehende Ausschüsse schätzen.

Die Ausgaben und Einnahmen in Zusammenhang mit Punkt 2 sind nicht so leicht vorhersehbar, da sie von externen Faktoren abhängen (z.B. Entwicklung der Branche, Risikokapitalinvestitionen in diesem Bereich), die nicht in den Anwendungsbereich des Vorschlags fallen.

Methodik

Annahmen in Bezug auf die Einnahmen

- Die Höhe der von den Antragstellern zu entrichtenden Gebühren basiert normalerweise auf den durchschnittlichen Gebühren des Jahres 2004 entsprechend den Ansätzen der EM EA und im Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 297/97 des Rates³⁸. Die Inflation bleibt unberücksichtigt.
- Man geht von der Annahme aus, dass der Anteil der zu einer Genehmigung führenden Zulassungsanträge bei etwa 80 % liegt.
- Die verschiedenen Arten von Dienstleistungen der Agentur werden aufgeführt (z.B. Beurteilung des Zulassungsantrags, Änderungen, wissenschaftliche Beratung usw.). Es wird unterschieden zwischen ausgewiesenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die zusätzliche spezielle Gebührenermäßigungen gelten,³⁹ und sonstigen Arzneimitteln. Die Gebühr für Inspektionen ist als Pauschalinspektionsgebühr angegeben; Reisekosten sind aus der Berechnung herausgenommen.

³⁸ ABL L 35 vom 15.2.1995, S. 1, geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 2743/98 des Rates vom 14. Dezember 1998, ABL L 345 vom 19.12.1998, S. 3 und die Verordnung (EG) Nr. 494/2003 vom 18. März 2003, ABL L 73 vom 19.3.2003, S. 6. Siehe auch KOM (2005) 106.

³⁹ Siehe Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABL L 18 vom 22.1.2000, S. 1) und <http://www.em-eea.eu.int>.

- Bei der Berechnung sind die besonderen Gebührenermäßigungen und der Zahlungsaufschub für KMU gemäß der Verordnung der Kommission zur Anwendung von Artikel 70 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 berücksichtigt. Nachstehend die wichtigsten Bestimmungen:
 - Aufschub der Entrichtung der Gebühren für einen Zulassungsantrag bis zum Abschluss des Beurteilungsverfahrens. Dabei werden die Gebühren für einen im Jahr N eingereichten Zulassungsantrag im Jahr N+1 verbucht;
 - 90 % Ermäßigung der Gebühren für wissenschaftliche Beratung, Inspektionen und wissenschaftliche Dienstleistungen. Die Ermäßigung für wissenschaftliche Beratung gilt auch für Unternehmen, die keine KMU sind;
 - 100 % Gebührenermäßigung für administrative Dienstleistungen;
 - 100 % Gebührenermäßigung für wissenschaftliche Beratung in Bezug auf ausgewiesene Arzneimittel für seltene Leiden;
 - Gebührenbefreiung unter Vorbehalt für einen Zulassungsantrag für ein Arzneimittel, für das die Agentur bereits vor Einreichen des Zulassungsantrags eine wissenschaftliche Beratung geleistet hat; die Gebühr für die Prüfung dieses Antrags wird nur dann fällig, wenn die Zulassung erteilt wird.
- Die durchschnittliche Gebühr für die wissenschaftlichen Dienstleistungen wird auf 100 000 EUR geschätzt.
- Im Laufe der beiden ersten Jahre könnte eine gewisse Zahl von Anträgen kostenlos beurteilt werden. Die Zahlen reichen von dem vorsichtigen Szenario mit vier Anträgen (2008: 2; 2009: 2) bis zu dem optimistischen Szenario mit elf Anträgen (2008: 6; 2009: 5). Die Beurteilung dieser Anträge erzeugt keine Einnahmen, sondern Ausgaben (z.B. Vergütung der Berichtersteller, zusätzliche Sachverständige). Die Dienstleistungen nach der Zulassung im Zusammenhang mit diesen Anträgen erzeugen dieselben Einnahmen und Ausgaben wie die sonstigen Anträge.

Annahmen bezüglich der Kosten

In Bezug auf die Kosten gelten folgende Annahmen:

- Kosten für CAT-Mitglieder auf der Grundlage von 750 EUR pro Mitglied pro Tag, 2 Tage je Sitzung, 11 Sitzungen jährlich;
- Sekretariatskosten auf der Grundlage von 1,5 bis 2 Vollzeitäquivalenten (VZÄ) der Kategorie Verwaltungsrat und 1,5 bis 3 Vollzeitäquivalenten der Kategorie Senior Assistant Staff. Die Personalkosten werden auf der Grundlage der für die EMA üblichen Kosten berechnet und beinhalten die Gemeinkosten.

- Kosten für zusätzliche Sachverständige auf Ad-hoc-Basis abhängig von der Zahl und der Neuartigkeit der von der Agentur zu bewertenden Anträge; Grundlage von 750 EUR pro Sachverständiger pro Tag, 2 Tage je Sitzung, 11 Sitzungen jährlich;
- Sitzungsm anagen ent und Kosten für Konferenzdienstleistungen auf der Grundlage von ~ 2 500 EUR pro Sitzungstag, 2 Tage je Sitzung, 11 Sitzungen jährlich;
- Beurteilungskosten, d.h. Vergütung für Berichterstatter und Mitberichterstatter, geschätzt auf ~ 45 % der gesamten Gebühreneinnahmen. Dies stimmt mit den für andere Arzneimittelarten üblichen Beurteilungskosten überein (Angaben der EM EA für den Zeitraum 2003-2005)⁴⁰;
- IT-Entwicklungen, Datenbanken und sonstige Kosten im Zusammenhang mit der Verwaltung und Führung der Dossiers in der Agentur. Es wird geschätzt, dass sich die Kosten in einem Jahr N proportional verhalten zu $(1 + \ln(A_N/A_{N-1}))$, wobei A_N für die Zahl der Zulassungsanträge im Jahr N und A_{N-1} für die Zahl der Zulassungsanträge im Jahr $N-1$ steht.
- Workshops, Fortbildungen und Dienstreisen der EM EA in diesem Tätigkeitsbereich. Da die Wissenschaft auf diesem Gebiet rasche Fortschritte macht, dürften die Kosten nicht zu vernachlässigen sein. Es wird eine jährliche Steigerung von 10 % angenommen.

Die EM EA wird ab 2007 aller Voraussicht nach eine Taskforce zur Vorbereitung der in diesem Vorschlag vorgesehenen Arbeiten und Verfahren einrichten müssen. Man geht von der Annahme aus, dass ein Vollzeitäquivalent der Kategorie Verwaltungsrat und ein Vollzeitäquivalent der Kategorie Senior Assistant Staff erforderlich sind, allerdings ausschließlich durch interne Personalumsetzung. Daher sind diese Kosten für 2007 zu vernachlässigen.

Annahmen bezüglich der Szenarien

Es werden drei Szenarien aufgestellt (konservativ, durchschnittlich, optimistisch):

- Konservatives Szenario: Der Bereich neuartige Therapien entwickelt sich sehr langsam. KMU beantragen hauptsächlich wissenschaftliche Beratung und stellen fast keine Zulassungsanträge in den ersten drei Jahren. Es werden allerdings einige Dossiers von sonstigen Unternehmen bei der Agentur eingereicht.
- Optimistisches Szenario auf der Grundlage einer exponentiellen Entwicklung in der Branche: Eine beträchtliche Zahl von Anträgen sowohl auf wissenschaftliche Beratung als auch auf Zulassung wird von KMU und anderen Unternehmen eingereicht.
- Durchschnittliches Szenario auf der Grundlage einer moderaten Entwicklung der Branche: 2011-2012 stellt sich ein stationärer Zustand ein.

⁴⁰

Siehe auch Anhang 7 des Jahresberichts 2004 der EM EA.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 angegeben. Detaillierte Zahlen sind in den Tabellen 1, 2 und 3 enthalten.

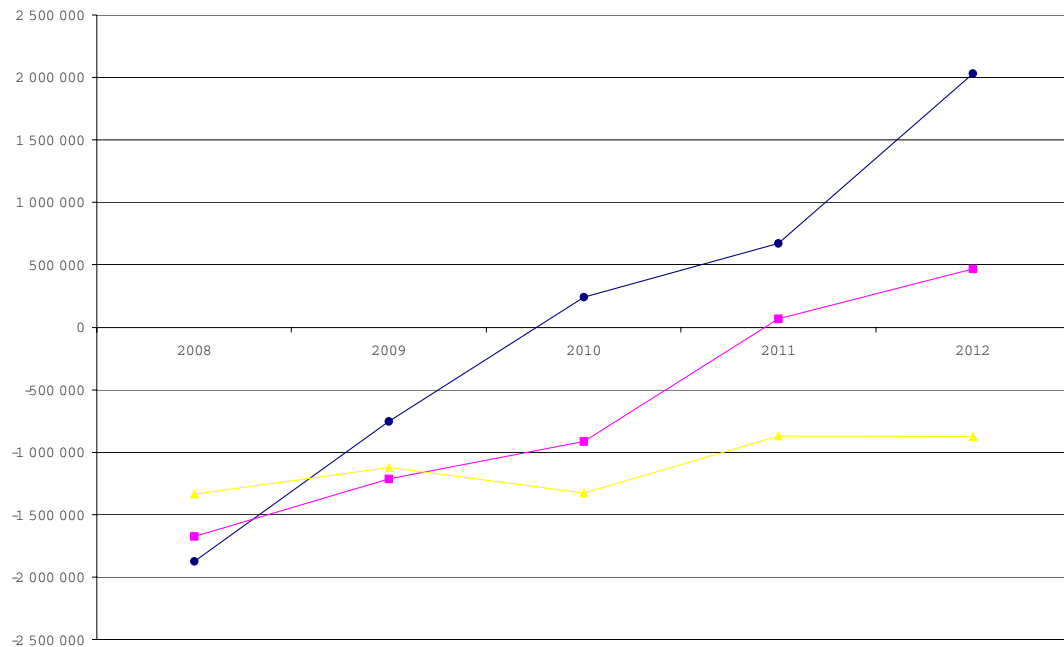


Abbildung 1: Neuartige Therapien: Einnahmen – Ausgaben. X-Achse: Jahre. Y-Achse: Differenz zwischen geschätzten Einnahmen und Ausgaben in Euro. Alle drei Szenarien sind dargestellt: konservativ (Dreiecke), durchschnittlich (Quadrat) und optimistisch (Punkte).

Erläuterung der Zahlen:

- Während der ersten drei Jahre sind die finanziellen Auswirkungen in allen drei Szenarien insgesamt negativ. Dies liegt im Wesentlichen an den Ausgaben im Zusammenhang mit den Anträgen, die innerhalb der im Vorschlag vorgesehenen zweijährigen Übergangszeit gebührenfrei beurteilt werden. Das maximale jährliche Defizit bleibt 2008 unter ~1,8 M io. EUR sowie 2009 und 2010 unter ~1,3 M io. EUR. Im optimistischen Szenario wird bereits 2010 die Kostendeckung erreicht.
- Im Zeitraum 2010-2012 verbleiben die finanziellen Auswirkungen im konservativen Szenario bei etwa -1 M io. EUR jährlich. Im optimistischen Szenario steigern sich die Auswirkungen von ~+250 000 EUR im Jahr 2010 auf ~+2,1 M io. EUR im Jahr 2012. Im durchschnittlichen Szenario wird 2011 ein Ausgleich erreicht und die Situation stabilisiert sich bei ~+250 000 EUR.
- Zwei im Vorschlag vorgesehene finanzielle Anreize können beträchtliche Folgen für die EM EA haben, da sie Ausgaben verursachen, ohne direkte Einnahmen zu erzielen: die 90 % ige Gebührenermäßigung für wissenschaftliche Beratung und der zweijährige

Übergangszeitraum, in dem die EM EA Arzneimittel, die vor dem Inkrafttreten der Verordnung zugelassen wurden, gebührenfrei beurteilt. Diese beiden Maßnahmen erscheinen gerechtfertigt,

- weil sie das Wachstum dieses im Entstehen begriffenen Sektors und damit die Entwicklung neuer Produkte und Therapien für Patienten unterstützen und
 - weil sie einen reibungslosen Übergang von der jetzigen Rechtslage zur von der Verordnung geschaffenen Situation vereinfachen, indem die finanzielle Belastung der Antragsteller in diesem Zeitraum gemildert wird.
- Bei allen drei Szenarien sind die finanziellen Auswirkungen des Vorschlags nicht zu vernachlässigen. Dies sollte im Rahmen des Haushaltsverfahrens bei der Überprüfung der Gemeinschaftszuschüsse an die EM EA für den Zeitraum 2008-2012 voll berücksichtigt werden. Diese Auswirkungen sind nicht isoliert, sondern in einem weiteren Kontext zu betrachten, d.h. gemeinsam mit allen anderen Rechtsvorschriften, die Folgen für den Haushalt der EM EA haben können, etwa die Verordnung der Kommission zur Anwendung von Artikel 70 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Einnahmen	Gebühr	Bes. Gebühren- emäßigung und Zahlungs- aufschub	2008		2009		2010		2011		2012	
			Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen
Anteile im Übergangszeitraum	232.000	gebührenfrei	4,0	0	4,0	0						
Neue Anträge												
KMU												
Zulassungsanträge – Ärzneimittel, außer für seltene Leiden	232.000	Zahlungsaufschub	1,0	0	1,0	0	3,0	0	4,0	0	5,0	0
Positives Ergebnis	232.000	0%	0	+0	1,0	+232.000	1,0	+232.000	3,0	+696.000	3,0	+696.000
Negatives Ergebnis ohne wiss. Beratung	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232.000
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	232.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Zulassungsanträge – Ärzneimittel für seltene Leiden	116.000	Zahlungsaufschub	0	+0	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0
Positives Ergebnis	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000
Negatives Ergebnis ohne wiss. Beratung	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	116.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Zulassungsänderungen	50.000	0%	0	+0	2,0	+100.000	3,7	+183.333	5,4	+269.444	8,5	+424.537
Inspektionen	17.400	90%	3,8	+6.525	4,0	+6.960	5,0	+8.700	6,5	+11.310	9,0	+15.573
Jahresgebühr	80.000	0%	0	+0	2,4	+192.000	4,8	+384.000	7,6	+608.000	12,4	+992.000
Wissenschaftliche Beratung												
Sonstige Ärzneimittel	52.200	90%	4,0	+20.880	10,0	+52.200	15,0	+78.300	18,0	+93.960	20,0	+104.400
Arzneimittel für seltene Leiden	52.200	100%	2,0	+0	4,0	+0	4,0	+0	5,0	+0	5,0	+0
Wissenschaftliche Dienstleistungen												
Sonstige Ärzneimittel	100.000	90%	4,0	+40.000	6,0	+60.000	8,0	+80.000	12,0	+120.000	12,0	+120.000
Arzneimittel für seltene Leiden	100.000	100%	0	+0	1,0	+0	3,0	+0	4,0	+0	4,0	+0
Administrative Dienstleistungen	5.800	100%	0	+0	0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0
Sonstige Unternehmen												
Zulassungsanträge – Ärzneimittel, außer für seltene Leiden	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
Zulassungsanträge – Ärzneimittel für seltene Leiden	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	2,0	+232.000	1,0	+116.000
Zulassungsänderungen	50.000	0%	0	+0	2,0	+100.000	3,7	+183.333	5,4	+269.444	8,5	+424.537
Inspektionen	17.400	0%	1,0	+17.400	3,0	+52.200	3,9	+67.860	8,2	+142.158	8,5	+147.047
Jahresgebühr	80.000	0%	0	+0	2,4	+192.000	4,8	+384.000	7,6	+640.000	12,4	+992.000
Wissenschaftliche Beratung												
Sonstige Ärzneimittel	52.200	90%	4,0	+20.880	10,0	+52.200	15,0	+78.300	18,0	+93.960	20,0	+104.400
Arzneimittel für seltene Leiden	52.200	100%	2,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	3,0	+0	4,0	+0
Wissenschaftliche Dienstleistungen												
Sonstige Ärzneimittel	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
Arzneimittel für seltene Leiden	100.000	0%	0	+0	2,0	+200.000	2,0	+200.000	3,0	+300.000	3,0	+300.000
Administrative Dienstleistungen	5.800	0%	0	+0	0	+0	2,0	+11.600	3,0	+17.400	3,0	+17.400
Gesamteinnahmen (A)				837.685		2.271.560		3.587.427		5.937.677		7.261.894
Zulassungsanträge				6		6		7		12		13
Erteilte Zulassungen				4,8		4,8		5,6		9,6		10,4
Ausgaben	Ausgaben		# VZÄ	Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen
Ausgaben für Beurteilungen (Vergütung für Mit-/Berichterstatter)				-1.350.473		-2.319.750		-3.170.847		-4.442.376		-5.218.403
Ausschuss für neueartige Therapien												
Ausgaben für CAT-Mitglieder			31	-511.500	31	-511.500	31	-511.500	31	-511.500	31	-511.500
Ausgaben für Sekretariat												
Personal der Kategorie Verwaltungsrat	150.000		1,5	-225.000	1,5	-225.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000
Personal der Kategorie Senior-Assistenten/Staff	126.000		1,5	-189.000	1,5	-189.000	2,0	-252.000	2,0	-252.000	3,0	-378.000
Ausgaben für zusätzliche Sachverständige			3	-49.500	3	-49.500	3,5	-57.750	6,0	-99.000	6,5	-107.250
Sitzungsmanagenent und Konferenzdienstleistungen				-55.000		-55.000		-55.000		-55.000		-55.000
Ausgaben für IT-Entwicklungen und Datenbanken				-80.000		-80.000		-92.332		-142.099		-153.473
Workshops, Fortbildungen und Dienstleistungen der EMA				-50.000		-55.000		-60.500		-66.550		-73.205
Gesamtkosten (B)				-2.510.473		-3.484.750		-4.499.929		-5.868.525		-6.796.831

Auswirkungen insgesamt (A+B)	-1.672.788	-1.213.190	-912.502	69.152	465.064
------------------------------	------------	------------	----------	--------	---------

Tabelle 1: (Durchschnittliches Szenario) Finanzielle Auswirkungen des Vorschlags für die EM EA. Angaben in Euro. Bei den Zahlen handelt es sich lediglich um der Orientierung dienende Schätzwerte.

Tabelle 2: (Konservatives Szenario) Finanzielle Auswirkungen des Vorschlags für die EM EA : Angaben in Euro. Beiden Zahlen handelt es sich lediglich um der Orientierung dienende Schätzwerte.

Einnahmen	Gebühr	Bes. Gebühren- emäßigung und Zahlungs- aufschub	2008		2009		2010		2011		2012	
			Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen
Anträge im Übergangszeitraum	232.000	gebührenfrei	2,0	0	2,0	0						
Neue Anträge												
KMU												
Zulassungsanträge - Arzneimittel, außer für seltene Leiden	232.000	Zahlungsaufschub	0	0	0	0	1	0	1,0	0	1,0	0
Positives Ergebnis	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232.000	1,0	+232.000
Negatives Ergebnis ohne wiss. Beratung	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	232.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0,0	+0
Zulassungsanträge - Arzneimittel für seltene Leiden	116.000	Zahlungsaufschub	0	+0	0	+0	1	+0	1,0	+0	1,0	+0
Positives Ergebnis	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	116.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Zulassungsänderungen	50.000	0%	0	+0	0,7	+33.333	1,6	+77.778	2,3	+114.815	3,2	+162.346
Inspektionen	17.400	90%	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610	1,5	+2.610
Jahresgebühr	80.000	0%	0	+0	0,8	+64.000	2,0	+160.000	3,2	+256.000	4,8	+384.000
Wissenschaftliche Beratung												
Andere Arzneimittel	52.200	90%	2,0	+10.440	4	+20.880	8,0	+41.760	11,0	+57.420	14,0	+73.080
Arzneimittel für seltene Leiden	52.200	100%	0	+0	1,0	+0	2,0	+0	2,0	+0	3,0	+0
Wissenschaftliche Dienstleistungen												
Andere Arzneimittel	100.000	90%	3,0	+30.000	3,0	+30.000	5,0	+50.000	7,0	+70.000	7,0	+70.000
Arzneimittel für seltene Leiden	100.000	100%	0	+0		+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0
Administrative Dienstleistungen	5.800	100%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+0	1,0	+0
Andere Unternehmen												
Zulassungsanträge - Arzneimittel, außer für seltene Leiden	232.000	0%	0	+0	1,0	+232.000	1,0	+232.000	2,0	+464.000	3,0	+696.000
Zulassungsanträge - Arzneimittel für seltene Leiden	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0,0	+0	0	0
Zulassungsänderungen	50.000	0%	0	+0	0,7	+33.333	1,6	+77.778	2,3	+114.815	3,2	+162.346
Inspektionen	17.400	0%	0	+0	2,0	+34.800	2,0	+34.800	1,5	+26.100	3,0	+52.200
Jahresgebühr	80.000	0%	0	+0	0,8	+64.000	2,0	+160.000	3,2	+256.000	4,8	+384.000
Wissenschaftliche Beratung												
Andere Arzneimittel	52.200	90%	3,0	+15.660	5,0	+26.100	8,0	+41.760	10,0	+52.200	15,0	+78.300
Arzneimittel für seltene Leiden	52.200	100%	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0
Wissenschaftliche Dienstleistungen												
Andere Arzneimittel	100.000	0%	3,0	+300.000	4,0	+400.000	4,0	+400.000	5,0	+500.000	6,0	+600.000
Arzneimittel für seltene Leiden	100.000	0%	0	+0	1,0	+100.000	1	+100.000	1,0	+100.000	1,0	+100.000
Administrative Dienstleistungen	5.800	0%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+5.800	2,0	+11.600
Gesamteinahmen (A)				358.710		1.041.057		1.378.486		2.367.760		3.124.481
Zulassungsanträge			2,0		3,0		3,0		4,0		5,0	
Erteilte Zulassungen			1,6		2,4		2,4		3,2		4,0	
Ausgaben	Ausgaben		# VZÄ	Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen
Ausgaben für Beurteilungen (Vergütung für MIt-Berichterstatler)				-607.995		-1.046.595		-1.443.715		-1.945.093		-2.546.726
Ausschuss für neuartige Therapien												
Ausgaben für CAT-Mitglieder			31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500
Ausgaben für Sekretariat												
Personal der Kategorie Verwaltungsrat	150000		1,5	-225.000	1,5	-225.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000
Personal der Kategorie Senior Assistent Staff	126000		1,5	-189.000	1,5	-189.000	2,0	-252.000	2,0	-252.000	3,0	-378.000
Ausgaben für zusätzliche Sachverständige			1,0	-16.500	1,5	-24.750	1,5	-24.750	2,0	-33.000	2,5	-41.250
Sitzungsanlagen und Konferenzdienstleistungen				-55.000		-55.000		-55.000		-55.000		-55.000
Ausgaben für IT-Entwicklungen und Datenbanken				-50.000		-70.273		-70.273		-90.490		-110.682

Workshops, Fortbildungen und Dienstreisen der EMEA				-40.000		-44.000		-48.400		-53.240		-58.564
Gesamtkosten (B)				-1.694.995		-2.166.118		-2.705.638		-3.240.323		-4.001.722
Auswirkungen insgesamt (A+B)				-1.336.285		-1.125.062		-1.327.153		-872.563		-877.241

Tabelle 3: (Optimistisches Szenario) Finanzielle Auswirkungen des Vorschlags für die EM EA. Angaben in Euro. Bei den Zahlen handelt es sich lediglich um der Orientierung dienende Schätzwerte.

Einnahmen	Gebühr	Bes. Gebühren- emäßige und Zahlungs- aufschub	2008		2009		2010		2011		2012	
			Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen	Zahlder Anträge	Finanzielle Auswirkungen
Anträge im Übergangszeitraum	232.000	gebührenfrei	6,0	0	5,0	0						0
Neue Anträge												
KMU												
Zulassungsanträge - Ärztinnen/Ärzte, außer für seltene Leiden	232.000	Zahlungsaufschub	2,0	0	2,0	0	4,0	0	7,0	0	7,0	0
Positives Ergebnis	232.000	0%	0	+0	2,0	+464.000	1,0	+232.000	3,0	+696.000	6,0	+1.392.000
Negatives Ergebnis ohne wiss. Beratung	232.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+232.000
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	232.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	1,0	+0	0	+0
Zulassungsanträge - Ärztinnen/Ärzte für seltene Leiden	116.000	Zahlungsaufschub	0	+0	1,0	+0	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0
Positives Ergebnis	116.000	0%	0	+0	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000	2,0	+232.000
Negatives Ergebnis mit wiss. Beratung	116.000	0%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Negatives Ergebnis ohne wiss. Beratung	116.000	100%	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0	0	+0
Zulassungsänderungen	50.000	0%	0	+0	3,7	+183.333	7,7	+386.111	10,8	+538.426	15,3	+765.355
Inspektionen	17.400	90%	6,0	+10.440	6,0	+10.440	3,8	+6.525	6,8	+11.745	7,5	+13.050
Jahresgebühr	80.000	0%	0	+0	4,4	+352.000	10,0	+800.000	15,2	+1.216.000	22,8	+1.824.000
Wissenschaftliche Beratung												
Andere Ärztinnen/Ärzte	52.200	90%	8,0	+41.760	15,0	+78.300	20,0	+104.400	25,0	+130.500	30,0	+156.600
Ärztinnen/Ärzte für seltene Leiden	52.200	100%	3,0	+0	5,0	+0	6,0	+0	8,0	+0	10,0	+0
Wissenschaftliche Dienstleistungen												
Andere Ärztinnen/Ärzte	100.000	90%	5,0	+50.000	8,0	+80.000	9,0	+90.000	13,0	+130.000	14,0	+140.000
Ärztinnen/Ärzte für seltene Leiden	100.000	100%	1,0	+0	2,0	+0	3,0	+0	5,0	+0	7,0	+0
Administrative Dienstleistungen	5.800	100%	0	+0	0	+0	2,0	+0	3,0	+0	4,0	+0
Andere Unternehmen												
Zulassungsanträge - Ärztinnen/Ärzte, außer für seltene Leiden	232.000	0%	3,0	+696.000	5,0	+1.160.000	7,0	+1.624.000	8,0	+1.856.000	7,0	+1.624.000
Zulassungsanträge - Ärztinnen/Ärzte für seltene Leiden	116.000	0%	0	+0	1,0	+116.000	1,0	+116.000	2,0	+232.000	2,0	+232.000
Zulassungsänderungen	50.000	0%	0	+0	3,7	+183.333	7,7	+386.111	10,8	+538.426	15,3	+765.355
Inspektionen	17.400	0%	2,3	+39.150	4,5	+78.300	7,0	+121.800	10,0	+174.000	10,0	+174.000
Jahresgebühr	80.000	0%	0	+0	4,4	+352.000	10,0	+800.000	15,2	+1.216.000	22,8	+1.824.000
Wissenschaftliche Beratung												
Andere Ärztinnen/Ärzte	52.200	90%	8,0	+41.760	15,0	+78.300	18,0	+93.960	22,0	+114.840	25,0	+130.500
Ärztinnen/Ärzte für seltene Leiden	52.200	100%	2,0	+0	4,0	+0	6,0	+0	7,0	+0	8,0	+0
Wissenschaftliche Dienstleistungen												
Andere Ärztinnen/Ärzte	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
Ärztinnen/Ärzte für seltene Leiden	100.000	0%	1,0	+100.000	2,0	+200.000	4,0	+400.000	4,0	+400.000	5,0	+50.000
Administrative Dienstleistungen	5.800	0%	0	+0	1,0	+5.800	2,0	+11.600	3,0	+17.400	5,0	+29.000
Gesamteinahmen (A)				1.679.110		4.341.807		6.488.507		8.687.337		11.333.860
Zulassungsanträge				11,0		14,0		13,0		19,0		19,0
Erteilte Zulassungen				8,8		11,2		10,4		15,2		15,2
Ausgaben	Ausgaben		# VZÄ	Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen	# VZÄ	Finanzielle Auswirkungen
Ausgaben für Beurteilungen (Vergütung für Mit-Berichterstatter)				-2.336.288		-3.829.935		-4.849.413		-6.531.976		-7.683.304
Ausschuss für neuartige Therapien												
Ausgaben für CAT-Mitglieder			31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500	31,0	-511.500
Ausgaben für Sekretariat												
Personal der Kategorie Verwaltungsrat	150.000		1,5	-225.000	1,5	-225.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000	2,0	-300.000
Personal der Kategorie Senior-Assistenten/Staff	126.000		1,5	-189.000	1,5	-189.000	2,0	-252.000	2,0	-252.000	3,0	-378.000
Ausgaben für zusätzliche Sachverständige			4,0	-66.000	5,1	-84.000	4,7	-78.000	6,9	-114.000	6,9	-114.000
Sitzungsanagenent und Konferenzdienstleistungen				-55.000		-55.000		-55.000		-55.000		-55.000
Ausgaben für IT-Entwicklungen und Datenbanken				-100.000		-124.116		-114.918		-158.528		-158.528
Workshops, Fortbildungen und Dienstleistungen der EMEA				-70.000		-77.000		-84.700		-93.170		-102.487

Gesamtkosten (B)				-3.552.788		-5.095.551		-6.245.531		-8.016.174		-9.302.820
Auswirkungen insgesamt (A+B)				-1.873.678		-753.745		242.977		671.163		2.031.040



COUNCIL OF
THE EUROPEAN UNION

Brussels, 28 November 2005

Interinstitutional File:
2005/0227 (COD)

15023/05
ADD 1

ECO 147
SAN 192
CODEC 1100

ADDENDUM TO COVER NOTE

from : Secretary-General of the European Commission,
signed by Mr Jordi AYET PUIGARNAU, Director

date of receipt: 16 November 2005

to : Mr Javier SOLANA, Secretary-General/High Representative

Subject: Proposal for a Regulation on advanced therapy medicinal products
- Commission Staff Working Document on Impact Assessment

Delegations will find attached Commission document SEC (2005) 1444.

Encl.: SEC (2005) 1444



COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

Brussels, 16.11.2005
SEC (2005) 1444

COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT

Annex to the :

PROPOSAL FOR A REGULATION ON ADVANCED THERAPY MEDICINAL
PRODUCTS

IMPACT ASSESSMENT

{COM (2005) 567 final}

EXECUTIVE SUMMARY

Tissue engineering is an emerging biotechnology sector at the interface between medicine, cellular/molecular biology, materials science and engineering. It aims at developing cell- or tissue-based products to replace, repair or regenerate human tissues. Together with other advanced therapies like gene therapy or cell therapy, this emerging and fast-growing biotechnology sector paves the way for new, highly promising treatment opportunities for European patients.

However, the development of this sector is currently hampered by the lack of a harmonised and tailored regulatory environment. While the other advanced therapy products have been regulated as medicinal products for many years within the Community, tissue-engineered products currently lie outside of any EU legislative framework. This leads to divergent national approaches as to their legal classification and authorisation, which in pair the free movement of these products, hinder patients' access to innovative therapies, and ultimately affect the EU competitiveness in this key biotechnology area.

In order to bridge this regulatory gap, the European Commission proposes to establish specific procedures and requirements for the authorisation, supervision and vigilance of tissue engineered products, in the broader context of advanced therapies. This initiative is part of the Commission Legislative Work Programme for 2005¹. Objective is to ensure the free movement of these products, while guaranteeing an equal high level of safety for patients throughout Europe.

In accordance with the principles set out in the Communication 'Better Regulation for Growth and Jobs in the European Union'², this impact assessment report provides a detailed overview of the policy options envisaged by the European Commission to meet its objective. It is based, in particular, on wide-ranging consultation with all stakeholders, including patients, industry, hospitals, doctors, regulators, and the research community.

Outcome of the impact assessment suggests that the proposed Regulation should be of significant benefit for all actors in the field, by providing legal clarity and certainty, harmonising quality, safety and efficacy standards for the placing on the Community market of these products, improving the competitiveness of the concerned economic operators and increasing the confidence of patients and healthcare practitioners.

In practice, the success of this proposal will depend on particular attention paid to certain categories of stakeholders – most notably hospitals and small and medium-sized enterprises (SMEs) – so as to ensure a high level of health protection without imposing an unnecessary regulatory burden. The subsequent establishment of technical requirements for tissue engineered products, and the related scientific guidelines, will also be important to ensure that the overall regulatory framework on advanced therapies is balanced, tailored, and can keep the pace with new scientific developments.

¹ http://europa.eu.int/com_m/off/work_programme/index_en.htm

² COM (2005) 97 final, 16.3.2005. See also:
http://europa.eu.int/com_m/enterprise/regulation/better_regulation/index_en.htm

TABLE OF CONTENTS

EXECUTIVE SUMMARY

1. Introduction
2. What issue is the proposal expected to tackle?
 - 2.1. A fragmented and incomplete regulatory framework
 - 2.2. A disrupted internal market
3. Main objectives of the proposal
4. Main policy options available to reach the objective
 - 4.1. Regulatory options considered
 - 4.1.1. Status quo – no new regulation at European level
 - 4.1.2. Extension of the Medical devices legislation
 - 4.1.3. “New approach” legislation
 - 4.1.4. Semi-centralised and 2-tier authorisation procedure
 - 4.1.5. ‘Third pillar’ approach
 - 4.1.6. ‘Advanced Therapies’ approach
 - 4.2. Regulatory option retained
 - 4.3. Subsidiarity and proportionality
5. Economic, social and environmental impacts
 - 5.1. The tissue engineering sector in the EU
 - 5.2. Economic and competitiveness impacts
 - 5.2.1. Commercial undertakings, in particular SMEs
 - 5.2.2. Hospitals and tissue banks
 - 5.2.3. Research
 - 5.2.4. Upstream players
 - 5.2.5. Downstream players
 - 5.2.6. Public expenditure
 - 5.3. Social impacts
 - 5.3.1. Employment and education
 - 5.3.2. Other social impacts

-
- 5.4. Environmental impacts
 - 5.5. Impacts outside the Union
 - 5.6. Impacts over time
 - 6. Ethical aspects
 - 6.1. Information and consent of the donor
 - 6.2. Free donation and financial benefits by private undertakings
 - 6.3. Privacy, data protection and traceability
 - 6.4. Safety
 - 6.5. Priorities of access
 - 6.6. Research and clinical trials
 - 6.7. Use of embryonic stem cells
 - 6.8. Patenting
 - 7. Monitoring and evaluation of impacts
 - 7.1. Monitoring indicators
 - 7.2. Arrangements for ex-post evaluation
 - 8. Stakeholders consultation
 - 8.1. Means of consultation
 - 8.1.1. Workshops and roundtable meetings
 - 8.1.2. Stakeholders interviews by the IPTS
 - 8.1.3. Public consultation
 - 8.2. Outcome of the consultation and impact on the proposal
 - 8.2.1. Overall strategy
 - 8.2.2. Legal basis, procedure and choice of legal instrument
 - 8.2.3. Definitions and Scope
 - 8.2.4. Cells of animal origin and xenogeneic TEPs
 - 8.2.5. Authorisation Procedure and Committee for Advanced Therapies
 - 8.2.6. Marketing Authorisation Requirements
 - 8.2.7. Post-authorisation issues
 - 8.2.8. Other provisions
 - 9. Commission proposal and justification

10. Conclusion
11. ANNEXES
 - 11.1. IPTS Reports
 - 11.2. Consultation: summary list of key events, workshops and meetings
 - 11.3. Summary of the 2002 public consultation
 - 11.4. Summary of the 2004 public consultation
 - 11.5. Summary of the 2005 public consultation

TABLE OF FIGURES

- Figure 1: Spectrum of products and corresponding legislation: p.8
- Figure 2: Regulation for TEPs in EU Member States: p.9
- Figure 3: The 'Advanced Therapies' regulatory strategy: p.15
- Figure 4: Overview of all regulatory options envisaged: p.17
- Figure 5: Estimated impact of financial incentives for SMEs: p.24
- Figure 6: The Committee for Advanced Therapies: p.44

This impact assessment report provides a detailed overview of the policy options envisaged by the European Commission with a view to establishing a harmonised regulatory framework for tissue engineered products (TEPs), in the broader context of advanced therapies. It outlines the background to the proposal and presents an in-depth analysis of all legislative options available and possible impacts that may derive from them.

Impact Assessment is one of the key tools put forward by the Commission to promote Better Regulation for Growth and Jobs in the European Union³. The Commission's commitment to integrated impact assessment is based on the principle of sustainable development and is designed to allow policy makers to make choices on the basis of careful analysis of the potential economic, social and environmental impacts of new legislation. This integrated approach is based upon the principle of a thorough and balanced appraisal of all impacts and allows the presentation of a comprehensive analysis and the identification of trade-offs, where relevant. A key idea is that the depth and scope of an impact assessment, and hence the resources allocated to it, are proportionate to the expected nature of the proposal and its likely impacts. Finally, Impact Assessments must go hand in hand with wide-ranging consultation allowing for sufficient time to receive the views of all stakeholders who wish to contribute to the shaping of new rules.

This Impact Assessment is based primarily on:

- Experience with existing EU legislation on medicinal products, medical devices and human tissues and cells;
- Experience with gene therapy and somatic cell therapy products at the European Medicines Agency (EMA);
- Extensive consultation with all stakeholders;
- Two studies on human tissue engineering conducted by the Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)⁴;
- Experience with legislation on human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) in the United States (US); and
- Published literature on scientific, economic, regulatory and ethical aspects of tissue engineering and 'regenerative medicine' in general.

This document is to be read together with the proposal for a Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products, and the accompanying Legislative Financial Statement.

³ COM (2005) 97 final, 16.3.2005. See also:

http://europa.eu.int/com_m/enterprise/regulation/better_regulation/index_en.htm

⁴ Bock, A. K., Ibarreta, D., Rodríguez-Cerezo, E.: "Human tissue-engineered products - Today's markets and future prospects", Joint Research Centre - Institute for Prospective Technological Studies (European Commission), EUR 21000 EN -

<http://www.jrc.es/home/publications/publication.cfm?pub=1127>. and

"Human tissue-engineered products: Potential socio-economic impacts of a new European regulatory framework for authorisation, supervision and vigilance", 2005, to be published.

1. INTRODUCTION

Tissue engineering is an emerging biotechnology sector at the interface between medicine, cellular/molecular biology, materials science and engineering. It aims at developing cell or tissue-based products to replace, repair or regenerate human tissues. TEPs are manufactured on the basis of cells of human (human TEPs) or animal (xenogeneic TEPs) origin, before being implanted in, applied on or administered to the patient (usually via a surgical operation).

Current applications of this nascent field of “regenerative medicine” include treatment for skin, cartilage and bone diseases or injuries. More complex products – such as heart valves, blood vessels or heart muscle tissue – are currently in pre-clinical and clinical development, and could reach the Community market in a near future.

From a regulatory and scientific viewpoint, TEPs lie within a spectrum of advanced therapies, which includes other cell-based therapies like gene or somatic cell therapy, with which they share a number of scientific and economic features:

- They are based on complex, innovative manufacturing processes aiming at modifying genetic, physiological or structural properties of cells and tissues. The specificity of the product precisely lies in the process.
- Regulatory and scientific expertise for the evaluation of advanced therapies, although increasing, remains limited;
- Traceability from the donor to the patient, long-term patient follow-up and a thorough risk management strategy are crucial aspects to be addressed when evaluating advanced therapies.
- Advanced therapy products are usually developed by innovative small and medium-sized enterprises (SMEs), highly-specialised divisions of larger operators in the Life Science industry (biotechnology, medical devices and pharmaceuticals), hospitals or tissue banks. They are subject to rapid and often radical innovation.

Advanced therapies herald new forms of medical treatment. Tissue engineering, through its focus on the regeneration of human tissues, is expected to have a major impact on future medical practice. One of the longer term perspectives is to be able to regenerate full organs and hence to tackle the issue of donor shortages. Thus, the development of this novel biotechnology area paves the way for new and highly promising treatment opportunities for patients.

TEPs have already been present on the European market for several years. Current sales do not exceed 60 million euros per year worldwide. However, market growth is expected to be substantial in the coming years, with an estimated market potential roughly around 100 billion euros worldwide⁵.

⁵ Bock, A K., Ibarreta, D., Rodriguez-Cerezo, E.: “Human tissue-engineered products – Today’s markets and future prospects”.

2. WHAT ISSUE IS THE PROPOSAL EXPECTED TO TACKLE ?

Tissue engineering uses cells or tissues for the regeneration of human body parts, sometimes with the help of supporting scaffolds and/or biomolecules such as growth factors. Despite the commonalities with other advanced therapies like gene or cell therapy, which are already regulated under existing Community legislation, TEPs currently lie outside of any EU legislative framework.

2.1. A fragmented and incomplete regulatory framework

The EU has established an important set of legislative rules to promote an effective internal market for safe and efficacious health products: medicinal products, medical devices, etc., and for the safeguard of public health in respect of human cells and tissues. However, at present, tissue engineered products are not adequately covered by any existing Community legislation (

Figure 1):

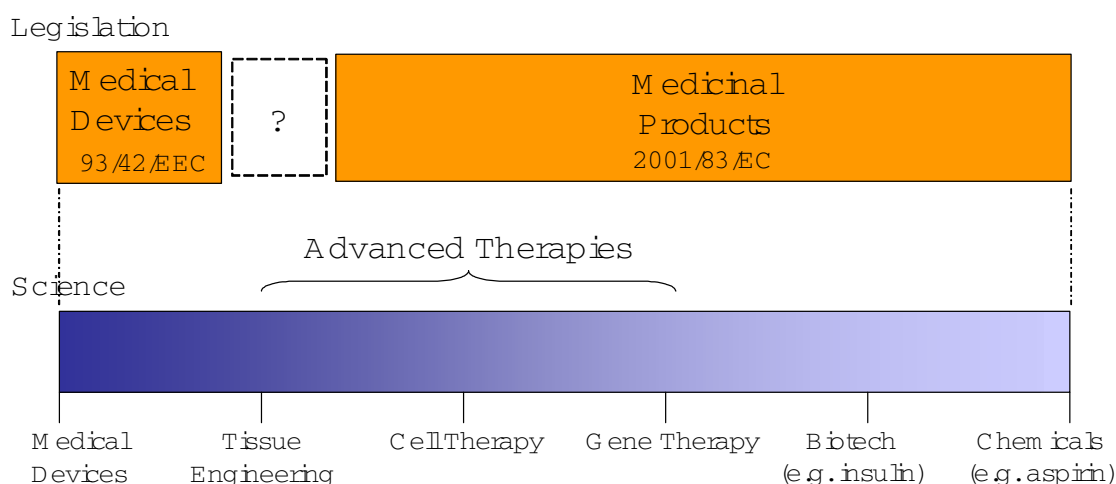


Figure 1: Products and corresponding legislation

The main Directive on medical devices is Dir. 93/42/EEC. The main Directive on medicinal products is Dir. 2001/83/EC.

- Products incorporating or derived from tissues or cells of human origin, such as human TEPs, are explicitly excluded from the scope of Directive 93/42/EEC on medical devices⁶;
- Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use⁷ regulates gene therapy and somatic cell therapy products, but not TEPs.

⁶ Directive 93/42/EEC of the Council concerning medical devices – Article 1, paragraph 5, point f), OJ L169, 12.7.1993, p.1. See also http://europa.eu.int/com m /enterprise/m edical_devices/index_en.htm

⁷ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use, OJ L311, 28.11.2001, p. 67. Directive as amended by Commission Directive 2003/63/EC, OJ L159, 27.06.2003, p. 46, and Directive 2004/27/EC, OJ L136, 30.4.2004, p.34.

No legal definition of ‘tissue engineering’ is laid down, although one may argue that the current definition of somatic cell therapy partly encompasses tissue engineering. Specific requirements for the demonstration of the quality, safety and efficacy of tissue engineered products are also missing;

- Directive 2004/23/EC provides for quality and safety standards for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells⁸. However, it does not address efficacy aspects, does not lay down rules for the evaluation and marketing authorisation of tissue/cell-based manufactured products, and also does not cover products based on animal cells. More broadly, Directive 2004/23/EC is based on Article 152 of the Treaty establishing the European Community (EC Treaty), which aims at establishing a high level of human health protection but does not pursue an ‘internal market’ objective. As such, it does not ensure the free movement of TEPs within the Community.

2.2. A disrupted internal market

In the absence of a specific and comprehensive legal framework at Community level, Member States often authorise TEPs on an ad hoc basis. National authorities tend to rely on existing legislation, in particular provisions on medical devices or medicinal products. In addition, some Member States have adopted specific measures or defined guidelines to regulate the production, authorisation and use of TEPs. This results in divergent national approaches and creates discrepancies regarding both the legal classification of TEPs and the conditions under which such products may be manufactured and placed on the market in Member States (Figure 2).

Country		Austria	Belgium	Bulgaria	Cyprus	Finland	France	Germany	Ireland	Netherlands	Poland	Slovakia	Spain	Sweden	UK
framework	not at all			●	●				●	●	●	●			
	as medicinal product (MP)	●	●			●		●							
	as medical device (MD)														
	as MP or MD, decided on case-by-case basis												●	●	●
	specific national guidance						●								●
	other regulations	●											●		
authorisation	by product authorisation (PA)		●					●							
	by manufacturing authorisation (MA)	●	●					●							
	by accreditation... of the tissue establishment		●									●			
	by PA and MA						●	●					●	●	
import	from EU MS mandatory through accredited... tissue establishment in your country		●				●					●	●		
	from non-EU country mandatory through accredited... tissue establishment in your country		●				●					●	●		

Figure 2: Regulation for autologous and allogeneic human TEPs in EU Member States

⁸ Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells, OJ L102; 74 2004, p. 48.

(as of March 2004; ref.: See Footnote 2)

The diversity of national approaches creates obstacles to the free movement of TEPs. For each country where a tissue engineered product is planned to be marketed, different requirements must be complied with and, in many instances, a specific authorisation procedure needs to be completed. Manufacturers often consider these procedures as opaque and lengthy, making it difficult for them to place their products on the market. This situation could prevent patients' access to innovative therapies in some EU countries, although such therapies are readily available in others. Regulatory differences may also act as barriers to guaranteeing a high level of public health protection across the European Union. Finally, divergent approaches in the Member States could impede the development of a strong tissue engineering sector in Europe and affect the European Union's competitiveness in this key biotechnology area.

In a recent European Commission's study on the human tissue engineering market in Europe, the lack of a harmonised and comprehensive legal framework was identified as one of the main challenges which this emerging sector is facing⁹. This study notably demonstrated that, while European companies are at the same level of scientific and technological excellence as their world competitors, they are disadvantaged by the fragmentation of the European market. Obviously, this situation is also detrimental to European patients.

3. MAIN OBJECTIVES OF THE PROPOSAL

The overall policy objective is to bridge the existing regulatory gap, in order to improve patients' safe access to tissue engineered products and other advanced therapies by increasing the research, development and authorisation of these products.

More specifically, the main objectives are:

- To guarantee a high level of health protection for European patients treated with advanced therapies;
- To harmonise market access for advanced therapies and to improve the functioning of the internal market by establishing a tailored and comprehensive regulatory framework for the authorisation, supervision and post-authorisation vigilance of these products;
- To foster the competitiveness of European undertakings operating in this field;
- To provide overall legal certainty, while allowing for sufficient flexibility at technical level, in order to keep the pace with the evolution of science and technology.

Beyond these policy objectives, it is also essential to ensure consistency between the proposal and other legal instruments already in place in the Community, most notably the legislation on medical devices, human tissues and cells, and medicinal products.

⁹ See footnote 2, 1st report.

4. MAIN POLICY OPTIONS AVAILABLE TO REACH THE OBJECTIVE

Different regulatory approaches were considered and discussed with interested parties during the preparatory phase leading to this proposal.

Given the potential health risks associated with TEPs, it is essential to provide a coherent and stable regulatory framework, which is strictly enforced in all Member States where these products are manufactured, imported or put on the market. A Regulation is therefore considered as the most appropriate legal instrument. It will ensure uniform and timely application of the provisions, for the benefit of all actors involved in the sector. Moreover, in the absence of specific national legislation on TEPs in a number of Member States, a Regulation will facilitate the application of common rules without requiring any transposition measures at national level.

4.1. Regulatory options considered

4.1.1. Status quo – no new regulation at European level

In the absence of a clear and comprehensive regulatory framework at European level, the application of different legal requirements in the Member States results in legal uncertainty for economic operators, as well as obstacles to the free circulation of TEPs. Fragmentation of the European market may deprive patients' access to a number of innovative therapies using TEPs.

Existing legislation on medical devices, human tissues and cells and medicinal products does not appear sufficient to properly cover TEPs and address the above issue of lack of harmonisation (see also Section 2.1). Besides, all consultations highlighted a broad consensus in favour of a specific EU regulatory framework, covering tissue engineered products as well as other cell/tissue based products. Maintaining the status quo does therefore not appear as an acceptable option.

4.1.2. Extension of the Medical devices legislation

The opportunity to extend the scope of Directive 93/42/EEC on medical devices to include TEPs was considered early in the process. However, although TEPs may incorporate medical device elements, they raise inherent and specific issues due to the presence of manipulated tissues and cells and the associated risks, e.g. viral safety and the transmission of infectious diseases as well as pyrogenicity. These aspects were also recognised by the Council during the adoption process of Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices: the Council agreed that "in view of the many problems (existing and future) raised by substances of human origin, much more careful study was required of all the safety and ethical aspects of the question"¹⁰.

¹⁰ OJC 178 ,10.6.1998,p.7

4.1.3. “New approach” legislation

The Commission services also addressed the possibility of proposing separate legislation based on the regulatory principles of the “new approach”¹¹ (similar approach as the one used to regulate medical devices). Under the “new approach” concept, conformity of the product with the technical ‘essential requirements’ laid down in legislation is assessed by a notified body (public or private) officially designated by the Member States.

However, expertise in tissue engineered products, although increasing, remains limited in Europe. In this context, it is questionable whether any single public or private entity would, at national level, possess the required expertise and capacity to evaluate such highly complex products which include biological, physical and chemical aspects. In order to ensure true harmonisation of requirements across the EU, pooling of scientific expertise also appeared more adequate than the designation of scientific bodies spread over various Member States.

4.1.4. Semi-centralised and 2-tier authorisation procedure

One of the options envisaged consisted in setting up a specific regulatory framework based on a semi-centralised procedure (see also Section 11.3). Under this framework, applications for authorisation of TEPs would be submitted to and processed by the competent authorities of the Member States, passed on to a central scientific committee for evaluation, and eventually approved by the Community. This option presented a major advantage in that applicants could introduce applications in their own language and have as a main interlocutor the national authorities they are accustomed to work with. However, this procedure would have introduced two layers of bureaucracy and may have been considerably time-consuming. Results of public consultation conducted in 2002 also revealed a clear majority against this policy option.

Another possible policy choice consisted in establishing a mechanism in which the Community and the Member States would share the responsibility of granting marketing authorisations. During the stakeholders’ consultation process, the Commission services investigated the opportunity to establish a procedure along this line (see also Section 11.4). A “two-tier” approach was envisaged, whereby allogeneic products (based on tissues and cells from another human being) would be authorised exclusively by the Community, whereas autologous products (based on tissues and cells from the same person) could be authorised either by the Member States’ competent authorities or by the Community, at the choice of the manufacturer. The impact of this approach was thoroughly analysed in collaboration with the IPTS (see also Section 11.1).

The two-tier approach was initially contemplated with a view to limiting the regulatory and administrative burden on small operators, in particular hospitals, tissue banks and small and medium-sized enterprises (SMEs). It was based on the observation that those operators tend to produce autologous products for local or regional use, or for their own patients in the case of hospitals. On the other hand, allogeneic products are more likely to be produced in batches and placed on the market in several Member States.

¹¹ More information on the New Approach to technical harmonisation can be found at: http://europa.eu.int/com_m/enterprise/new_approach/index.htm

However, field research carried out in relation to the proposal demonstrates that very few hospitals and tissue banks currently produce – or are planning to produce – TEPs¹². When they are involved in tissue engineering, health institutions do not usually manufacture products on a large, industrial-type scale. Their activities are rather focused on research and, in some cases, on the development of products intended for the in-house treatment of particular patients. Besides, a registration process already applies to those establishments¹³: the requirement for a marketing authorisation, be it at national or Community level, would only add another layer of bureaucracy, for little public health benefit. Therefore, it would appear more appropriate to introduce a specific exemption for these tailor-made, in-house produced and patient-specific products.

The two-tier approach was also reconsidered in light of the 2004 public consultation results (see Section 11.4). A number of interested parties pointed out that:

- A regulatory approach based on the autologous vs. allogeneic criterion would create an artificial distinction between products which may indeed carry the same level of risk. In both cases, a thorough scientific assessment, based on uniform criteria, should be required.
- Scientific expertise on TEPs is scarce, and may not be evenly distributed in all Member States. Pooling of that expertise is therefore crucial, not only to guarantee a high level of scientific evaluation, but also to preserve the confidence of patients and medical practitioners in the system.
- In a decentralised procedure, all Member States, irrespective of the development of a national tissue engineering sector and respective applications, would be required by law to build up the necessary infrastructure and expertise for the evaluation of autologous products, thus increasing the overall complexity and the costs of the proposal.
- A decentralised system would require, in one way or another, mutual recognition of authorisations granted at national level. The establishment of a genuine internal market and access to the whole Community market would hence depend directly on the actual functioning of such recognition system.

These findings were further confirmed during the 2005 public consultation (see Section 11.5).

Two other options were further explored by the Commission services:

- ('Third pillar' approach) Introducing a third, new regulatory framework solely for TEPs, independent from existing legislation on medical devices and medicinal products, and based on a fully centralised authorisation procedure; or
- ('Advanced Therapies' approach) Designing a comprehensive regulatory framework which encompasses all advanced therapies based on genes, cells and tissues (i.e. gene therapy, somatic cell therapy and tissue engineering). Such framework would build on

¹² See REF 2nd IPTS REPORT, Section 0

¹³ See Article 6 of Directive 2004/23/EC.

existing legislation (medicinal products, medical devices, human tissues and cells) and applicable regulatory principles, while adapting to the technical specificities of the products and to the particularities of the economic operators concerned.

4.1.5. 'Third pillar' approach

The Commission services assessed the opportunity to establish a new, independent regulatory framework, which would specifically and exclusively address TEPs ('third pillar'). This approach was advocated by certain stakeholders, in particular amongst industry, during the public consultation process. It implied that the European Medicines Agency (EMA) would be responsible for assessing TEPs, through the involvement of a newly created Committee on TEPs. Nevertheless, specific procedures and technical requirements would be established for these products. The rationale behind such a 'third pillar' was to emphasise the specificity of TEPs compared to medical devices and "conventional" medicinal products.

However, this approach presented one major shortcoming, insofar as it addressed TEPs in isolation from other cell-based, advanced therapies. Common scientific and economic characteristics that TEPs, somatic cell therapy and gene therapy do share (see Section 1) were overlooked in this option.

From the consultation process, it appeared that most of, if not all the overarching regulatory principles applicable for the evaluation and authorisation of gene and cell therapy are equally relevant to tissue engineered products: concept of marketing authorisation, demonstration of quality, safety and efficacy, post-authorisation vigilance and risk management, variations to the marketing authorisation dossier in case of changes in the manufacturing process, traceability, etc. At best, the establishment of a separate and specific regulatory framework for TEPs would hence create an unnecessary duplication of these legislative provisions, by introducing essentially similar principles twice, in different 'pillars'. This approach was likely to entail confusion and legal uncertainty. The risk of borderline issues and legal conflicts between the different regulatory instruments was high, while one of the primary objectives of the initiative is precisely to ensure legal certainty.

4.1.6. 'Advanced Therapies' approach

As an alternative to a completely new legal framework designed for the sole purpose of regulating TEPs, the Commission investigated the option of a more global and integrated approach, building upon existing legislation. This approach consists in addressing all advanced therapies (gene therapy, somatic cell therapy, tissue engineering) within a single and coherent framework, taking into account their regulatory and technical specificities (Figure 3).

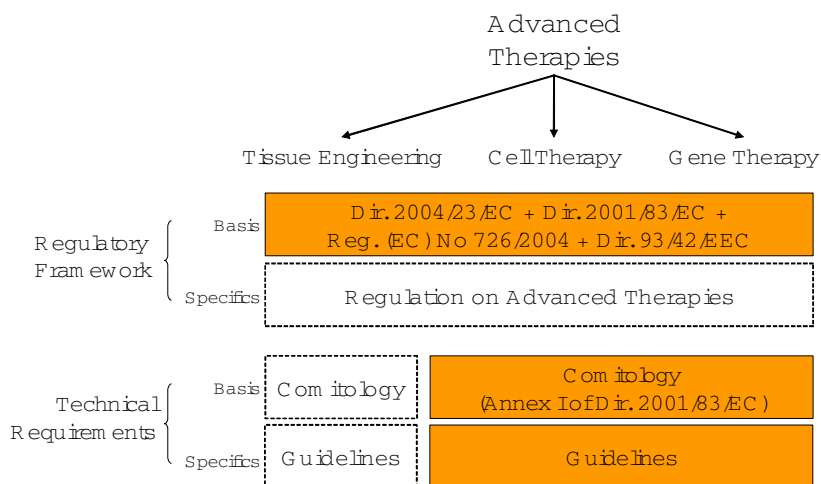


Figure 3: The 'Advanced Therapies' regulatory strategy.

Existing elements are highlighted in grey; elements to be established are highlighted in white, dashed boxes.

The aim of this strategy is to avoid any re-drafting of already-existing and applicable concepts, while focusing exclusively on the key regulatory and technical specificities of the field.

Concretely, the approach is based on 3 levels (Figure 3):

1. A tailored Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products, covering gene therapy, cell therapy, and tissue engineered products, which would lay down tailored regulatory principles for the evaluation and authorisation of these products: marketing authorisation procedure, post-authorisation vigilance, traceability, etc. Such Regulation would build on already-existing legislation, in particular:
 - Directive 2004/23/EC, which lays down basic quality/safety requirements on human tissues and cells;
 - Regulation (EC) No 726/2004, which establishes the so-called 'centralised procedure' and the role/structure of the European Medicines Agency (EMA)¹⁴;
 - Directive 2001/83/EC on medicinal products;
 - Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices.

As in the 'third pillar' option, the EMA would be responsible for assessing TEPs, through the involvement of a newly created Committee (Committee for Advanced Therapies, see Sections 8.2.5 and 9).

2. Technical requirements. It is well acknowledged that advanced therapy products are neither standard medical devices, nor conventional medicines: therefore, the

¹⁴

OJL136, 30.4.2004, p.1

technical requirements necessary to demonstrate their quality, safety and efficacy (e.g. the type of pre-clinical and clinical data required, control of the manufacturing process, etc.) would be highly specific.

As regards gene and somatic cell therapy products, those high-level requirements are already laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC¹⁵ (which is amendable via a so-called 'comitology' procedure), and further complemented by guidelines¹⁶. In order to provide for the same level of flexibility, it would be proposed to follow a similar approach regarding tissue engineered products (Figure 3), i.e. to lay down the main technical requirements that are specific to these products through a 'comitology' procedure, and to further complement them with guidelines.

3. Detailed guidelines. As for gene and somatic cell therapy products, detailed technical guidance would be drawn up for tissue engineered products through guidelines, drawn up either by the EMA or by the Commission (Figure 3). The fact that expertise is still scarce in this fast-growing, fast-evolving area highlights the importance of extensive and thorough consultation with all interested parties, in particular the industry, for the drafting of these guidelines.

Such a global approach presents the advantage of meeting the main objectives of the proposal (i.e. fill the current regulatory gap with respect to tissue engineered products in order to achieve a functioning internal market, taking as a base a high level of health protection), while ensuring legal clarity, consistency and coherence with the existing legislative framework.

In addition, the assessment of advanced therapy products often requires very specific expertise, which goes beyond the traditional pharmaceutical field and extend to other sectors such as biotechnology, medical devices, materials science and engineering, cell biology, etc. In this context, an integrated approach offers the opportunity to bring together the scientific expertise which is necessary for assessing the quality, safety and efficacy of all advanced therapy medicinal products (rather than just TEPs).

However, it would be critical in this option to ensure that:

- a fully centralised approach does not entail an unnecessary regulatory overburden on certain stakeholders (e.g. hospitals, universities and research community);
- the existing legislation is properly adapted to meet the specificities and corresponding requirements of advanced therapies, in particular tissue engineered products.

4.2. Regulatory option retained

Figure 4 provides an overview of the pros and cons of all regulatory options envisaged. In light of these elements, the Commission considered the 'Advanced Therapies' option as

¹⁵ Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2003/63/EC, OJ L159, 27.6.2003, p.46.

¹⁶ See <http://www.ema.eu.int/humans/human/itf/itfguide.htm>

the most sensible and practical way forward towards an effective regulatory framework for TEPs in particular and other advanced therapies in general.

	Pros	Cons
Status Quo	Does not require any change	- Current situation is unharmonised - Stakeholders in favour of a specific EU framework
Extension of the Medical Devices legislation	Existing framework with demonstrated practicability	- Tissues/cells raise specific safety, efficacy and ethical issues - Scarcity of expertise / Notified bodies - Community harmonisation may not be ensured
New Approach' legislation	- Concept of New approach' has worked well in other sectors - Essential requirements' system provides for flexibility	- Scarcity of expertise / Notified bodies - Community harmonisation may not be ensured
Semi-centralised and 2-tier authorisation	- Flexible system, match the need of local/national producers - Use of existing resources and expertise at national level	- Scarcity of expertise - National authorisation implies mutual recognition; Community harmonisation might not be ensured - 2 layers of bureaucracy; overall complexity of the system
3rd pillar'	- Specificity of TEPs emphasised and addressed - New framework allows flexibility	- Creates artificial border between TEPs and other, similar' products (e.g. cell therapy) - Duplication of existing and applicable regulatory concepts; 'reinvent the wheel' risk
Advanced Therapies' approach	- Builds on existing and applicable frameworks - Focus on specificities - Allows for flexibility	- Need for special attention to small/local actors - Existing framework need to be adapted to match specificities

Figure 4: Overview of all regulatory options envisaged.

4.3. Subsidiarity and proportionality

The European Commission's proposal carefully takes into account the principles of subsidiarity and proportionality. The proposed rules aim at harmonising an area in which application of existing Community legislation and additional national measures have proven insufficient. Lack of Community action would hamper the functioning of the internal market and may act as a barrier to guaranteeing a high level of public health protection (see Section 4.1.1). However, Member States will have a crucial role in the fulfilment of the objectives of the proposal.

In accordance with the proportionality principle, the proposal will create additional regulatory requirements only when this appears necessary to achieve the intended objectives. In this respect, the scope of the proposal has been carefully designed and discussed with stakeholders, in order to avoid imposing an unnecessary regulatory burden on certain economic operators (e.g. hospitals, universities and research community).

5. ECONOMIC, SOCIAL AND ENVIRONMENTAL IMPACTS

The following section considers the main economic, social and environmental impacts of the proposed option compared to a status quo situation, in which the Commission would not take action to recommend the adoption of common rules for TEPs. Although the

proposal addresses all advanced therapy products, the most significant impact is in the tissue engineering sector, which at present is not regulated at all by Community legislation. The impact on gene therapy and cell therapy sectors, which have been regulated for many years under the legislation on medicinal products, is considered to be less significant. Indeed, the technical requirements applying to gene therapy and cell therapy medicinal products, which are already laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC, will not be modified by the proposal. The only main change related to these products concerns the introduction of a new Committee (Committee for Advanced Therapies, see Sections 8.2.5 and 9). Consequently, the impact analysis primarily focuses on the tissue engineering sector, and addresses other advanced therapies only where relevant.

The analysis of potential economic, social and environmental impact on tissue engineering is largely –but not exclusively– based on two studies carried out by the Joint Research Centre's Institute for Prospective Technological Studies (JRC-IPTS) in 2003 and 2004¹⁷. Both studies were conducted in collaboration with the European Science and Technology Observatory (ESTO), in particular by the Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research based in Karlsruhe, Germany.

This impact analysis focuses on the commercial, human tissue engineering sector. It also takes into account hospitals and tissue banks insofar as they are involved – or may become involved – in tissue engineering. However, little data is available regarding the scope and extent of hospitals and tissue banks tissue engineering activities in Europe. A qualitative survey was therefore carried out in three countries where the tissue engineering sector is well developed, namely: France, Germany and the United Kingdom (UK). The key findings are included in this analysis¹⁸.

It is important to keep in mind that tissue engineering in particular, and advanced therapies in general, represent a young and dynamic sector, which is developing rapidly in Europe. Consequently, there are rather broad corridors of possible developments. The regulatory framework is only one of the key factors influencing the future of this biotechnology area. In addition, only limited and static information is available in this fast-moving field. The impact analysis therefore concentrates on the identification of possible trends and the evaluation of the overall impacts of the proposed Regulation.

The level of additional costs companies will face, as well as the ability to cope with these costs, mainly depends on the applicant's profile. In addition, future implementing measures and guidelines, to be adopted on the basis of the Regulation, will play a crucial role in helping certain categories of operators (e.g. smaller structures such as SMEs, hospitals and tissue banks) to adapt to the new requirements. According to estimates by tissue engineering experts, the majority of companies will be able to cope well or may need some adaptations which can be overcome (about 50% and 30%, respectively). Substantial adaptations might be required for around 20% of the companies¹⁹. Companies which have already implemented high levels of quality and safety, have acquired experience with authorisation procedures, produce TEPs in large quantities and have

¹⁷ See footnote 2.

¹⁸ The complete reports are available in the Annex to this assessment. They can also be downloaded from the JRC-IPTS website at <http://www.jrc.es>.

¹⁹ See footnote 2, 2nd report.

sufficient resources will most probably encounter little or hardly any difficulties to cope with the proposed Regulation. Even though large companies are more likely to be in this situation, a number of smaller companies are already well established in the tissue engineering sector and should be able to adapt well to the new situation.

5.1. The tissue engineering sector in the EU

The commercial tissue engineering sector in the European Union is currently concentrated in the "old" Member States (EU-15). It is characterised by small, research-based and technology-oriented biotechnology companies. Many companies have less than 50 full-time equivalent employees (FTEs). A total of 113 tissue engineering companies were identified in the European Union in 2003. At this date, 35 TEPs were available on the European market, 90% of which were autologous products (consisting mainly of skin replacements and knee cartilage, as well as a few bone products)²⁰. Survey results indicate that the majority of new products due to come on the market in the next five years will be autologous.

Currently, most TEPs are marketed at least on the home market of the company which produces them. The vast majority of SMEs and large companies involved in this sector are keen on marketing their products beyond their national market, up to the whole Community market. It seems that allogeneic products are always marketed in more than one country, whereas a few autologous products are only proposed in the company's home market. There is no tissue engineered product available in all EU Member States to date.

In addition to tissue engineering companies, some hospitals and tissue banks have engaged in tissue engineering activities. They mostly produce engineered cells and tissues for their own patients (in-house use) or for supply at a local level. Surveys conducted in France, Germany and the UK show that only a limited number of hospitals and tissue banks are currently involved in tissue engineering or intend to become active in this area in the future. Three different types of operators can be distinguished:

- Research-driven hospitals are integrated in, or affiliated with, national academic "centres of excellence" in tissue engineering or linked to tissue engineering companies. They carry out preclinical research with plans to proceed to the early stages of clinical trials. Their activities are restricted to research purposes. Products under development are mainly autologous, but research-driven hospitals are also carrying out research on allogeneic products. As far as placing on the market of TEPs is concerned, collaboration with companies or out-licensing is envisaged. Thus, applications for marketing authorisation are not part of these hospitals' strategy.
- Treatment-driven hospitals are often specialised hospitals, which focus on providing optimal treatments to their patients. Their research activities usually do not include the development of new TEPs, but rather concentrate on optimisation of treatments and comparison with other treatment options. In these hospitals, manufacturing activities concentrate on autologous products to be used for the hospital's own patients. However, some of the bigger institutions could envisage an extension of their

²⁰ See footnote 2, 1st report.

production. These products would be intended for in-house, as well as for use in other local or national hospitals. In contrast, smaller treatment-driven hospitals perceive the establishment of own manufacturing facilities as too demanding with the current technical possibilities.

- Strategy-driven tissue banks consider tissue engineering as a potential strategic option for their future development. However, the survey carried out in France, Germany and the United Kingdom indicates that no tissue bank currently produces TEPs on a genuine routine basis. Research is focused on specific technologies, such as the use of tissue derivatives and decellularised/demineralised matrices of allogeneic origin to be seeded with autologous cells. These research activities are partly carried out in cooperation with leading tissue engineering research groups.

5.2. Economic and competitiveness impacts

This section looks successively at the impact of the proposal on the various stakeholders. It also analyses its consequences on public expenditure.

5.2.1. Commercial undertakings, in particular SMEs

The proposed Regulation will provide a binding, harmonised legal framework, based on common requirements, for placing TEPs on the market throughout the European Community. On the one hand, it will reduce legal uncertainties for manufacturers by facilitating the classification of TEPs and providing transparent legislation. On the other hand, the regulatory framework for TEPs may become more stringent than current national regimes in some Member States, resulting in increased costs for some companies.

The introduction of a new piece of legislation by the Community is always susceptible to reduce flexibility for companies operating on the market, especially in an emerging and dynamic sector such as tissue engineering. However, this risk needs to be balanced with public health concerns. Furthermore, the benefits of an effective internal market, with direct access to it, must also be considered when assessing the economic impact of the proposal.

5.2.1.1. Marketing costs

On the basis of the IPTS reports, three groups of cost drivers have been identified for placing TEPs on the market:

- costs related to the product classification process;
- costs related to compliance with regulatory requirements; and
- costs related to the post-approval phase.

As far as product classification is concerned, a clear improvement can be expected compared to the current situation, with corresponding cost reductions for applicants. Identification of the appropriate regulatory framework, the responsible authorities and the relevant data requirements will be less time-consuming and resource-intensive. The process will have to be carried out only once and not for each Member State where the

product is planned to be marketed. The integration of all advanced therapies within the same framework should not only reduce the number of borderline cases, but also have a synergistic effect on companies developing several types of advanced therapy products, such as somatic cell therapy products and tissue engineered products (one single regulatory framework instead of several). Besides, the option to request a scientific recommendation from the Agency on the classification of any cell/tissue-based product (as foreseen in the proposal) should help in resolving borderline issues. This approach is relatively similar to the 'Tissue Reference Group' system in place in the US²¹.

Compliance with regulatory requirements may entail increased costs in comparison to the present situation. For instance, compliance with good manufacturing practice (GMP) or the obligation to provide clinical data may require adaptations for some companies. However, the rise in costs will vary between Member States as well as between individual applicants. Currently, requirements differ widely in the EU, depending on national product classifications, country-specific approaches (for instance on safety issues, donor selection, good manufacturing practice) and the nature of the applicants (company, hospital etc.). The level of compliance costs will also depend on the detailed technical requirements to be laid down on the basis of the proposal (i.e. nature of the tests and studies to be carried out to demonstrate the quality, safety and efficacy of TEPs) compared to existing national rules. Fees for authorisations will be those applied by the EMA in accordance with existing legislation, with specific reductions for SMEs. These fees will have to be paid only once, instead of several times for each authorisation in different EU countries (as is often the case currently).

Finally, implementation of the proposed Regulation is likely to demand tighter post-market surveillance and long-term traceability. Thus, costs related to the post-approval phase are likely to increase. Moreover, costs for regular inspections might rise in countries where such controls were not required before the introduction of common requirements.

5.2.1.2. Competitiveness

As the proposed approach builds on existing Community legislation, in particular the legislation on medicinal products, all incentives and competitiveness-related provisions which are already laid down in this legislation would directly impact companies developing advanced therapies. This includes, inter alia:

- A harmonised data protection period (the so-called '8+2+1' rule), relating in particular to pre-clinical tests and clinical trials²²;
- The possibility to be designated as an orphan medicinal product, and hence to benefit from a 10 years market exclusivity period, protocol assistance and special financial incentives²³;

²¹ See <http://www.fda.gov/cber/tissue/trg.htm>

²² See Article 14 (11) of Regulation (EC) No 726/2004.

²³ See Regulation (EC) No 141/2000, OJ L18, 22/1/2000, p.1

- An accelerated ('fast-track') assessment procedure, in the case of advanced therapy products which are of major public health interest, in particular from the view point of therapeutic innovation²⁴;
- The option to get conditional marketing authorisations or marketing authorisations in exceptional circumstances²⁵.

Besides, the proposal foresees a 90% fee reduction for the provision of scientific advice by the EMA in respect of advanced therapies, regardless of the economic size of the applicant.

All these provisions should have a strong positive economic impact on the tissue engineering sector.

5.2.1.3. Access to the EU market

The establishment of a single EU market for TEPs is likely to have positive effects on economic operators in the short term, due to reduced risks in accessing new markets, as well as less demanding procedures for marketing products in several countries. It can be expected that the time required for the first entry into the market will increase due to certain time consuming requirements, such as the obligation to conduct clinical trials. However, a reduction in time to access other national markets in the EU is likely to occur, based on effective harmonisation of requirements and authorisation procedures. This could result in an advantage for companies which are internationally oriented.

In the longer term, additional positive effects are expected due to increased trust in the products, higher demand and, consequently, higher sales. These improvements are of vital importance, in particular for the development of SMEs in this sector. The expansion of the potential customer-base due to a larger market might also contribute to increased sales. However, pricing and reimbursement is a prerequisite for the full exploitation of market potentials. This aspect falls outside the scope of the proposal, as responsibility for pricing and reimbursement schemes in national healthcare systems remains with the Member States.

Another effect of the proposal is that the EU could become more attractive market for non-EU companies. This would increase competition in the field, which might have negative effects on companies that are less developed in terms of innovation capabilities. However, issues such as understanding of the market or the pricing and reimbursement mechanisms, awareness of public sensitivities, necessary proximity and training of medical staff will leave EU companies with an initial advantage in their home markets compared to non-EU competitors.

5.2.1.4. Specific provisions for SMEs

A vast proportion of economic operators in the field of advanced therapies are innovative SMEs. These companies can significantly benefit from the pooling of scientific expertise at Community level, but often lack experience and regulatory resources to cope with the

²⁴ See Article 14 (9) of Regulation (EC) No 726/2004.

²⁵ See Article 14 (7) and 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004.

centralised procedure and the EM EA as an administrative organisation. Without any adaptations, a fully centralised marketing authorisation procedure might have a negative impact on these economic operators.

Within the proposed approach, SMEs would nevertheless benefit directly from the incentives foreseen in the legislation on medicinal products (Article 70 (2) of Regulation (EC) No 726/2004), i.e. 'establishing the circumstances in which small and medium-sized enterprises may pay reduced fees, defer payment of the fee, or receive administrative assistance'. As it currently stands, the draft proposal for a Commission Regulation implementing this Article lays down three types of provisions²⁶:

- Significant fee reductions, especially for scientific advice and inspections;
- Deferral of the fee for marketing authorisation application until the end of the procedure (i.e. until the notification of the final decision on the marketing authorisation is issued, or the application is withdrawn), in order to avoid that the financial condition of undertakings is weakened during the assessment phase;
- Administrative assistance: first, the EM EA would make appropriate arrangements to provide for the translations of all documents (summary of product characteristics, labelling and package leaflet etc.) which accompany the marketing authorisation. Secondly, a dedicated SME office would be created within the EM EA, with the sole remit of offering administrative assistance to SMEs. This office should provide a single interface between applicants and the Agency, so as to facilitate communication and to answer practical or procedural enquiries. More specifically, it would undertake the following tasks:
 - advising applicants on the administrative and procedural steps necessary to comply with the regulatory framework for the centralised procedure;
 - ensuring that all requests and applications submitted by the same applicant and related to a particular product are monitored within the SME Office, which would act as a facilitator for communication between the EM EA and the applicant;
 - organising workshops and training sessions for applicants on the administrative and procedural aspects of the regulatory framework for the centralised procedure.

As outlined in Figure 5, the estimated impact of the financial incentives may be very substantial.

²⁶ For more details, see <http://pharmacos.europa.org/F2/pharmacos/new.htm>, 15/10/2004 and 10/01/2005.

	Standard application non-SME developing conventional pharmaceutical	Standard application SME developing TEPs	
Scientific Advice	70 000 EUR	7 000 EUR (-90%)	} Payment deferred until the end of the procedure
Inspection	17 000 EUR	1 700 EUR (-90%)	
Marketing Authorisation Application	232 000 EUR	232 000 EUR if success 0 EUR (-100%) if failure	
Total	320 000 EUR	241 000 EUR if success (-25%) 8 700 EUR if failure (-97%)	

Figure 5: Estimated impact of financial incentives for SMEs.

Calculation is based on standard EMA fees²⁷. Fee reductions and deferrals are based on the current draft Regulation on SMEs incentives implementing Art. 70 (2) of Reg. (EC) No 726/2004. It is assumed that the company would ask for one scientific advice, and would be subject to one inspection (within the EU) during the course of the evaluation of the marketing authorisation application. 'Success' means that the marketing authorisation is granted. 'Failure' means that the marketing authorisation is not granted.

The impact of the administrative assistance provisions (translations, SME Office etc.) is more difficult to assess quantitatively. Nevertheless, those provisions are expected to considerably reduce the regulatory burden faced by SMEs developing advanced therapies (e.g. translations, which are often seen as a major bottleneck by small actors).

The proposal also foresees a system of early evaluation and certification of quality and non-clinical safety data by the Agency, for SMEs developing advanced therapy products. This system primarily aims at facilitating the evaluation of future marketing authorisation applications based on the same data. It might thus lead to substantial reduction in approval times. It may also impact positively on SMEs which focus on the early development aspects (quality of the technology and manufacturing, pre-clinical safety studies) but do not conduct the subsequent clinical trials themselves. The certification of those 'early-development' data by the Agency might provide a strong selling argument to those companies who wish to license out their proprietary technology to bigger undertakings.

5.2.1.5. Investment capacity

In the short term, investments might be shifted from R&D to adapting the company to the new regulatory requirements, especially in the case of SMEs. Some companies might be at risk if they are unable to adapt to the new regulatory framework. Their innovative capacity might be reduced or might be taken over by other players. On the other hand, the proposed regulatory framework could help new tissue engineering companies to enter

²⁷ For more details, see <http://www.ema.eu.int/htmls/general/admin/fees/feesfaq.htm>

the market. In addition, current players will be able to expand their tissue engineering business, for the reasons already outlined above.

Small companies, due to increased compliance costs, might reduce their portfolio and focus on fewer, more promising products. The increase in regulatory security, potentially higher revenues due to a large market and growing demand, as well as an improved protection of intellectual property, will make tissue engineering more attractive for investors. This could improve the situation of SMEs by making it easier for them to obtain financial support.

5.2.1.6. Increased competition

The proposed Regulation aims at creating a level playing field for all actors throughout the European Community. This might result in an intensification of competition as more companies – including from third countries – will try to take advantage of the internal market, also with a view to recovering higher compliance costs. This applies especially to large companies with sufficient internal resources for an international distribution strategy.

In the medium to long term, a structure similar to other biopharmaceutical sectors could emerge, with highly innovative research being performed by SMEs, which bring tissue engineered products to the phase of clinical testing. For clinical trials, authorisation procedures and marketing, these SMEs cooperate with or are taken over by larger companies. The provision for certification of quality/non-clinical safety data would be particularly beneficial if such structure develops.

For optimisation of the product portfolio, it is expected that large companies will increasingly focus on allogeneic products (together with some autologous products), targeting larger markets in the EU and in third countries such as the US. Their product range could be extended through licensing or take over of SMEs. As a result, their market share could increase. Smaller players, such as SMEs, might reduce the variety of their product development pipeline and focus on a few products, probably targeted at niche markets, which are unattractive for larger companies.

5.2.2. Hospitals and tissue banks

As regards hospitals and tissue banks, the proposed Regulation will potentially concern two of the three categories identified (see Section 5.1). It is expected that research-driven hospitals will not be affected by the new rules set out in the proposal. Only treatment-driven hospitals and strategy-driven tissue banks might be required to comply with these rules, as soon as they start providing TEPs for other-than-in-house use and fall within the scope of the framework. According to the data currently available, this represents only a very minor fraction of hospitals and tissue banks in the EU. In general, those stakeholders are confident that they would be able to comply with future legal standards, since efforts have already been made to conform to current national or international standards and regulatory requirements, including the recent Directive 2004/23/EC on the quality and safety of human cells and tissues.

5.2.2.1. Research-driven hospitals

Leading research-driven hospitals do not expect major impacts from the proposed Regulation. Research activities would only be affected by provisions on the conduct of clinical trials²⁸. Commercial strategies requiring marketing authorisations would be approached in collaboration with other, strategic partners (spin-off companies, out-licensing etc.).

5.2.2.2. Treatment-driven hospitals

Leading treatment-driven hospitals with dedicated manufacturing facilities for tissue engineering are similar to tissue engineering companies in terms of technical equipment, quality assurance, qualification of staff and manufacturing capacity. However, most of the hospitals are public institutions that do not commercialise TEPs and often operate on a non-profit, cost-recovery basis.

The vast majority of treatment-driven hospitals, which produce cell-based products for in-house use, would not fall within the scope of the proposal and should hence not be subject to any impact. Indeed, a centralised marketing authorisation procedure might impose a regulatory overburden on these stakeholders.

For those treatment-driven hospitals which fall within the scope of the proposal, the centralised marketing authorisation procedure and the related requirements may entail additional costs linked to regulatory compliance. Should requirements for a marketing authorisation be established, these institutions would generally prefer a national authorisation process. However, it seems that not all treatment-driven hospitals have yet devised precise strategies for their future positioning in a harmonised regulatory environment. Some facilities might develop into elements of a national manufacturing and distribution infrastructure with regional manufacturing centres.

5.2.2.3. Strategy-driven tissue banks

While small entities are unlikely to engage into tissue engineering activities, larger strategy-driven tissue banks currently comply with high technical standards and have the potential to become relevant players in this field. Similarly to larger treatment-driven hospitals, these organisations could develop in the future into nation-wide tissue engineering infrastructures. A marketing authorisation is considered problematic for certain actors in the tissue banking. For tissue banks relying on altruistic tissue donation, the feeling is that such a procedure could interfere with the non-profit image of their activities and negatively influence the willingness to donate organs or tissues.

Similarly to hospitals, tissue banks active in tissue engineering and advanced therapies are often public, non-profit institutions with a local or potentially national scope of activity. Most of these operators would fall outside the scope of the proposal. For the others, the advantage of being able to access other European markets, improved planning security and increased trust of investors in the field have a lower relevance compared to companies and might not always offset the compliance costs.

²⁸ Directive 2001/20/EC, OJ L121, 1.05.2001, p.34.

5.2.2.4. Competition with tissue engineering companies

A few hospitals and tissue banks have developed, or are planning to develop, large-scale tissue engineering manufacturing facilities. They can, therefore, be regarded as competitors to tissue engineering companies. This is true in particular for institutions which intend to rely on industrial processes and to make their products available to patients and/or to other operators on their home market or beyond national borders.

In terms of future market developments, the outcome of potential competition between tissue engineering companies and hospitals/tissue banks is open due to the often public, non-profit character of the latter. The fixed production costs are considered to be similar for both types of actors. However, hospitals and tissue banks normally have less marketing costs and do not calculate profit margins. On the other hand, tissue engineering companies might be able to exploit economies of scale due to a national or international orientation and have more incentives for a rationalised production process. More efforts into R&D might result in a more advanced product portfolio, thus improving the companies' market position. Private tissue banks, in contrast to public, non-profit organisations, behave in a similar way to tissue engineering SMEs.

Competition between tissue engineering companies and health institutions is expected to remain limited in the short to medium term. Many hospitals do not intend to develop important facilities for producing a large number of TEPs. Their main interest is in providing optimal treatments to their own patients, on a non-industrial scale. This will be done either through cooperation with tissue engineering companies, or through the development of tailored tissue engineering treatments.

5.2.3. Research

Research activities in the preclinical stage are excluded from the scope of the proposed Regulation. The proposal has therefore no direct impact on this sector. Clinical research on TEPs will be affected by the regulatory requirements of Directive 2001/20/EC and Directive 2005/28/EC on good clinical practice (GCP)²⁹, with necessary and substantial adaptation as laid down in the proposal. At present, depending on national legislation and available facilities, manufacturing of TEPs for clinical trials may not always be carried out in compliance with GCP. The need for adaptation to the proposed Regulation will depend largely on current national rules, the situation of individual actors, and the guidelines on GCP foreseen in the proposal.

Research activities in companies, especially those with limited resources, will be affected in the short term by the need to invest in infrastructure in order to adapt to the proposed Regulation. In the mid- to long term, based on increased trust in tissue engineering and a more mature market, investment in research might increase in companies as well as in the academic and hospital/tissue bank sectors.

5.2.4. Upstream players

Providers of cells and tissues will have to comply –if they haven't already– with the provisions laid down in Directive 2004/23/EC as far as donation, procurement and

²⁹ Directive 2001/20/EC, OJL 121, 1.05.2001, p.34; Directive 2005/28/EC, OJL 91, 9.4.2005, p.13

testing of cells and tissues are concerned. There will be no additional requirements on the basis of the proposed Regulation.

Other upstream players, such as providers of equipment or consumables, will need to adapt to provide their customers with materials or services in compliance with the requirements of the proposed Regulation. They can expect improved sales opportunities in the short term due to increased demand (e.g. GMP-conform equipment).

5.2.5. Downstream players

Downstream 'players', such as medical staff, patients and health insurers might face increased product and treatment prices, if manufacturers of TEPs refinance increased compliance costs via higher product prices. On the other hand, costs might be reduced due to increased competition, economies of scale, and a more transparent market³⁰. The scientific assessment to be carried out during the authorisation process will enable to provide important information to medical practitioners and patients, mainly through the validation of labelling and leaflets.

5.2.6. Public expenditure

Public budgets will be affected by the proposed Regulation through the costs incurred by the mandatory manufacturing authorisation³¹ and the post-authorisation surveillance for TEPs. There are three cost categories to consider: adaptation of the national infrastructures responsible for manufacturing authorisations and market surveillance, maintenance of these infrastructures and operational expenditures. At present, the costs in these categories cannot be specified for the EU as a whole because of the heterogeneous systems in place in the different Member States.

It is expected that initial efforts will be required to adapt the necessary infrastructures in the Member States. Once this set-up phase has been completed, maintenance costs will occur continuously (maintenance of infrastructures, salaries, education and training of employees). The operational expenditures, i.e. costs directly connected to applications and inspections of manufacturing facilities, will depend on the number of applications to be assessed. They might increase as the tissue engineering sector develops. In the medium to long term, increases in efficiency can be expected due to the experience gained.

Lastly, there may also be a potential indirect impact on public expenditure through pricing and reimbursement of advanced therapy products. This 'pricing and reimbursement' aspect falls under the responsibility of Member States.

³⁰ Nanotechnology would also be an interesting way to achieve significant cost reduction and improved product performance.

³¹ See Title IV of Directive 2001/83/EC.

5.3. Social impacts

5.3.1. Employment and education

At present, the tissue engineering sector, and more broadly the advanced therapies field, has a minor effect on employment in the EU due to its early stage of development. Exact figures on the current employment effect of tissue engineering are not available. Nevertheless, rough estimations based on staff numbers for several tissue engineering companies and figures from the German biotechnology sector indicate that current employment could be around 10,000 full time equivalent employees. The short to mid-term impact of the proposed Regulation on the employment level will most likely be very modest due to the early development stage of the tissue engineering and advanced therapies sector.

Advanced therapies, however, require highly qualified staff in research and development, production, regulatory supervision and hospitals. The sector, as well as the regulatory authorities, might face the problem of staff shortage because they have to 'compete' with other sectors (e.g. the 'conventional' pharmaceutical or medical devices industry) for the same workforce. The proposed Regulation will entail considerable training needs for all actors concerned with its implementation. Training of medical practitioners is currently provided by the respective companies, but it might be desirable to define, in the future, standards for education and training on a general basis.

5.3.2. Other social impacts

Specific risks are connected to the sourcing of cells and tissues, their handling during the production, the preservation or storage of the products, the implantation process and the long-term implantation in the patient. Due to the diverse regulatory situation in Europe (different or non-existent standards for safety, quality and efficacy of TEPs, lack of agreed scientific assessment procedures, discrepancies in post-authorisation surveillance), there is a risk that potential safety gaps result in incidents or adverse events, with possible severe consequences for the patient. This could also entail a negative public perception and limited trust in TEPs. With strict and harmonised standards, patients' safety should be improved by considerably reducing the risk of adverse health effects. Increased market transparency should push substandard manufacturers of TEPs out of the market, contributing to higher trust levels in the products, as well as increased demand and investment in the longer term. The overall impact of the proposed Regulation on the health status and quality of life of patients, and on EU populations in general, should be assessed in the longer term. It will mostly depend on scientific progress and on the development of advanced therapy treatments.

The completion of a single market for TEPs will most probably lead to increased availability of these products for European patients. The proposed Regulation should indeed facilitate the placing on the market of TEPs in different Member States. However, effective patients' access to treatments also depends on other factors, for example pricing and reimbursement policies. Currently, TEPs are significantly more costly than more conventional treatment options. Prices might rise at first due to higher regulatory compliance costs, but increased competition and economies of scale should help to reduce the price of tissue engineered products in the longer term. At present, there is no general coverage of tissue engineering treatments by statutory or private health insurance

bodies in the Member States. The proposed Regulation will obviously not have a direct impact on pricing and reimbursement policies, but it might provide a favourable environment for improving pricing and reimbursement conditions.

5.4. Environmental impacts

Environmental impacts can be envisaged during the manufacturing of TEPs or during their use. The European Union has already established a regulatory framework to prevent, minimise and treat emissions from industrial production processes, which will also cover tissue engineered production³². Generally, environmental risks are considered to be low, because of the low production volume, the use of readily degradable substances, limited survival of cells outside controlled laboratory environment and strict manufacturing conditions. The same holds true for gene and somatic cell therapy.

In the framework of the legislation on medicinal products, an environmental risk assessment is required in marketing authorisation applications relating to products containing or consisting of genetically modified organisms (GMOs)³³. Although it is not the case at present, it cannot be excluded that some TEPs might include genetically modified cells in the future. The same requirement for an environmental risk assessment would therefore be required for TEPs.

5.5. Impacts outside the Union

With the establishment of an EU-wide regulatory framework, manufacturers from third countries may find it easier and more attractive to access the European market, thus increasing competition in Europe. However, existing obstacles to market penetration, such as pricing and reimbursement policies and training needs of medical staff, will also affect third country companies operating in the EU.

Conversely, a harmonised regulatory framework, based on a high level of quality, safety and efficacy, could positively influence EU companies' access to third country markets, if international convergence and mutual recognition of regulatory frameworks are actively strived for. Commonalities between the US legislation on human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) and the proposed EU framework (tiered approach, pre-market approval, demonstration of quality, safety and efficacy...) should notably enhance the competitiveness of EU companies and their ability to enter the US market.

More broadly, the strict criteria for marketing authorisation in Europe will most likely increase trust in tissue engineered products, thus facilitating exports to non-EU markets. Nevertheless, pricing and reimbursement conditions in non-EU countries will also influence the ability of EU companies to access international markets.

³² National laws for approval and inspection of production facilities; Directive 96/61/EC on integrated pollution prevention control (OJ L257, 10.10.1996, p.26); Directive 75/442/EEC on waste (OJ L194 25.7.1975); Directive 91/689/EEC on hazardous waste (OJ L377, 31.12.1991, p.20); Directive 90/269/EEC as amended by Directive 98/81/EC on the contained use of genetically modified micro-organisms (OJ L117, 8.05.1990, p.1 and OJ L330, 05.12.1998, p.13)

³³ See Annex I to Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC, OJ L159, 27.6.2003, p.46; see also Directive 2001/18/EC OJ L106, 17.4.2001, p.1

5.6. Impacts over time

In the short term, manufacturers will need to adapt to new and tighter requirements for market authorisation. This will bind resources and might lead to some companies exiting the market. For SMEs, the level of R&D investment and innovation activities may decline in a first phase. This may lead to concentration on fewer products, increased cooperation with larger companies for marketing products and financing R&D and vertical specialisation. A structure similar to other biopharmaceutical sectors could develop. This might apply not only to companies but also to hospitals and tissue banks active in tissue engineering.

In the mid- to long term, an increased attractiveness of the sector due to legal clarity and certainty and harmonisation should compensate or reverse these effects.

6. ETHICAL ASPECTS

This section is based on consultations with the European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE)³⁴. At the Commission's request, the EGE has examined the potential ethical issues raised by the introduction of a common framework for TEPs. These issues were analysed in light of previous opinions of the Group, as well as other reference documents such as the European Charter of Fundamental Rights³⁵ and the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine ('Oviedo' Convention)³⁶.

The main ethical aspects identified by the independent experts of the EGE are presented below. Some of them relate to the specific issues of donation and procurement of human cells and tissues and, as such, are addressed in the framework of Directive 2004/23/EC, as the proposal foresees that donation, procurement and testing of human cells and tissues shall be carried out in accordance with this Directive.

6.1. Information and consent of the donor

This question has been addressed in two opinions of the EGE. In Opinion 11 on ethical aspects of human tissue banking³⁷, the Group considered that:

"The procurement of human tissues requires, as a principle, the prior, informed and free consent of the person concerned. (...)

In order to be informed, the donor's consent must have been given on the basis of information provided in as clear and precise lay terms as possible by the doctor supervising the procurement.

The information provided to the donor should concern:

³⁴ http://europa.eu.int/com m /european_group_ethics/index_en.htm

³⁵ OJC 364, 18.12.2000, p.1.

³⁶ See <http://www.legalcoe.int/bioethics/gb/pdf/convention.pdf>

³⁷ See point 2.3 - http://europa.eu.int/com m /european_group_ethics/docs/avis11_en.pdf

- the procurement arrangements, in particular concerning the free nature of the donation, and the extent of its anonymity.
- possible tissue storage time and conditions, and conditions of registration of data in databases, in conformity with requirements of private life protection and medical confidentiality;
- foreseeable use of the tissues (diagnostic, allograft or autograft, pharmaceutical products, research, production of cellular lines for various uses, etc.). The donor may at any time withdraw her/his consent.”

Opinion 16 on ethical aspects of patenting inventions involving human stem cells³⁸ notably underlined that “when the donated cells may become part of a patent application, donors should be informed of the possibility of patenting and they are entitled to refuse such use”. In addition, the European Union Charter of Fundamental Rights states in its Article 3 that “the free and informed consent of the person concerned must be respected”.

When examining the ethical aspects of the proposal, the EGE recalled that all relevant facts which could affect the donor’s decision to consent or refuse donation should ideally be presented to the donor. The “free nature” of the donation entails the right to refuse and refusal should not have any negative consequences on the person asked to donate. The EGE considers that the possibility of unforeseeable future uses should be made clear to the donor and different options of consent should be proposed. The point where withdrawal of consent becomes impossible should also be explicit.

The proposal foresees that the donation and procurement of human tissues and cells must be made in accordance with the provisions of Directive 2004/23/EC. All aspects related to donor consent, including with respect to tissues and cells used in the manufacture of TEPs, are therefore addressed by the said Directive. Article 13 notably refers to the legal requirements applicable in the Member States as regards donor consent. It also aims at ensuring that donors, their relatives or any persons granting authorisation on behalf of the donors are provided with all appropriate information.

6.2. Free donation and financial benefits by private undertakings

When consulted on the proposal, the EGE referred to Opinion 11 on ethical aspects of human tissue banking. Point 1.10 stresses that all Member States of the European Union adhere to the principle that donations of human tissues must be free. Furthermore, Article 3 of the Charter of Fundamental Rights includes a “prohibition on making the human body and its parts as such a source of financial gain”.

As regards engineered products derived from human tissues and cells, the Group acknowledged in opinion 11 that the issue of commercialisation of human tissues which have been processed and prepared for therapeutic purposes may be controversial (point 1.10). However, it considered in point 2.8 that “it is difficult to exclude tissue banking activities by commercial organisations, such as large private laboratories. This is

³⁸

See points 1.20 and 2.6 – http://europa.eu.int/com m /european_group_ethics/docs/avis16_en.pdf

particularly true where human tissues are used as a basis for “engineered” products requiring the use of sophisticated medical techniques.”

6.3. Privacy, data protection and traceability

There may be conflicting interests between, on the one hand, respect of the donor’s privacy, anonymity and confidentiality of information collected during tissue procurement and, on the other hand, safety of treatment for the recipient, which implies traceability requirements. Based on Opinion 11 (point 2.4), the EGE recalled that strict data protection rules, with the use of appropriate coding systems, are necessary to reconcile both donor’s and recipient’s interests and prevent misuse of personal data or/and transmission of health data to third parties. As far as traceability is concerned, the Group underlined that traceability systems must be complete in order to be effective. Precise traceability requirements are key in achieving a high level of safety.

A number of issues concerning privacy and data protection (e.g. anonymity of donors) relate directly to the donation and procurement of tissues. These aspects are already addressed in Directive 2004/23/EC, whose provisions apply to the donation, procurement (and testing) of human tissues and cells used for manufactured products. In addition, the proposed Regulation foresees detailed provisions with regard to the traceability of products and patients.

6.4. Safety

Guaranteeing the safety of donors, recipients and health-care professionals is a major ethical responsibility for policy-makers. In Opinion 11 on human tissue banking³⁹, the EGE highlighted that:

“The issue of safety is also vital, as the European Union has set itself the objective of guaranteeing each citizen a “high level of human health protection”. This protection must extend to tissue donors and recipients, and to all health care professionals – whose work involves collecting, manipulating and using human tissues” and that “No substance of human origin is free from the risk of disease transmission. Thus tissues, in particular those intended for transplantation to third parties or for the preparation of pharmaceutical specialities, must undergo advance testing to provide maximum health guarantees in accordance with the state of the art.”

Directive 2004/23/EC on the quality and safety of human cells and tissues contributes to establishing a high level of human health protection, as foreseen in the Treaty and as called upon by the EGE in Opinion 11. The proposal is based on Article 95 of the EC Treaty. Article 95, which prescribes the co-decision procedure described in Article 251, is the legal basis for achieving the aims set out in Article 14 of the Treaty, which includes the free movement of goods (Article 14 (2)), in this case advanced therapy products.

The provisions of the proposed Regulation apply equally to TEPs manufactured in the Community, including products intended for export, and to products imported from third countries. This is also in line with Opinion 11, which stated that “tissue imports or

³⁹ See points 1.8 and 2.1 - http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis11_en.pdf

exports should be licensed by public authorities. Authorisation should be subject to at least equivalent ethical and health rules to those outlined above”.

When examining the ethical aspects of the proposal, the EGE mentioned that the use of genetically modified organisms in tissue engineering may require particular attention, as it can raise specific safety problems. However, this remains a theoretical issue for the moment, as research in this area is still in an infant stage. The tissue engineering sector currently does not manufacture products containing genetically modified cells and it does not intend to do so in the coming years. Nevertheless, monitoring of scientific progress in tissue engineering and of product development will be necessary in order to adapt the proposed regulatory framework if and where necessary.

6.5. Priorities of access

In Opinion 11, the EGE considered that the principle of justice makes it “necessary to define the criteria for priority access to [...] tissue products in the most transparent manner possible [...]” (point 2.9). The competence for defining such criteria currently lies with the Member States. Consequently, the proposal does not touch upon this aspect.

6.6. Research and clinical trials

Opinion 15 of the EGE on ethical aspects of human stem cell research and use⁴⁰ addresses the ethical aspects relating to clinical trials (in particular points 2.10 to 2.14). The EGE considers that, although they focus on stem cells, the principles outlined in this opinion – free and informed consent, risk-benefit assessment, protection of the health of subjects involved in clinical trials, scientific evaluation, anonymity of the donation – could also apply to TEPs.

The proposed Regulation takes due account of ethical issues related to clinical trials. It notably includes provisions for the protection of persons involved in clinical trials, as laid down in Directive 2001/20/EC.

6.7. Use of embryonic stem cells

The EGE has addressed issues related to human embryo in the context of invention patents involving human stem cells. Opinion 16⁴¹ states that:

“The Group is well aware that all procedures involving directly or indirectly the human embryo are controversial in the sense that they are based on presuppositions for instance concerning the beginning of human life and the question whether there should be an absolute or a relative protection of human life in its different stages. Political and legal decisions in these ethical matters may change the self-understanding of what it means to be a human being in a given epoch and society.

The question of the dignity and the moral status of the embryo remain indeed highly controversial in a pluralistic society as the European Union. Those who

⁴⁰ http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis15_en.pdf

⁴¹ See point 1.21 - http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis16_en.pdf

are opposed to human embryo research, cannot, a fortiori, consider any patenting in that field. Among those who consider research on embryos ethically acceptable, some may feel great reluctance towards patenting the resulting inventions, while others consider patenting inventions derived from embryo research as acceptable, especially given their potential medical benefits.”

The issue of embryonic stem cells was already debated during the adoption of Directive 2004/23/EC. In this context, the legislators have recognised that there is, to date, no consensus in Europe upon which harmonised decisions could be taken on the use or prohibition of embryonic stem cells. Thus, decisions on such use or prohibition should remain a national responsibility. However, it was also agreed that, if any particular use of these cells is authorised in a given Member State, it should be ensured that all provisions necessary to protect public health and guarantee respect for fundamental rights are effectively applied, in a harmonised way throughout the Community⁴².

The same logic as outlined above should apply to the proposed Regulation on advanced therapy medicinal products. This Regulation will not interfere with decisions made by Member States on the use or prohibition of these cells as starting materials; nevertheless, if a company develops advanced therapy products based on embryonic stem cells in a Member State where such use is authorised, then the Regulation should apply to these products. The resulting marketing authorisation would only be valid in those Member States where embryonic stem cells are not prohibited. Following the stakeholders consultation, explicit provisions have been introduced in the draft to clarify this point.

6.8. Patenting

The EGE raised the issue of profit obtained with an invention resulting from the use of donated tissues. The Group is of the opinion that the file to be completed in order to obtain a patent should always include a proof of the informed consent of the donor⁴³. Nevertheless, the proposal is not intended to address patent aspects, which fall outside its scope.

7. MONITORING AND EVALUATION OF IMPACTS

Advanced therapies represent a young field of biotechnology. It is expected to evolve profoundly in the coming decades, with scientific and technological progress. Many of the products that will be subject to the proposed Regulation are yet to be developed. It is therefore difficult at this early stage to evaluate the impact of the proposal in the medium to long term.

The impact, both financial and social, of improved health of EU patients treated with advanced therapies is very difficult to measure. Unless there is major investment in the central collection of indices of EU health on this particular matter, this difficulty will most likely remain when attempting to measure the impact of the draft Regulation in the future.

⁴² Recital (12) and Article 4 (3) of Directive 2004/23/EC.

⁴³ However, this does not necessarily reflect the views of the Commission, nor the current patent legislation in force.

7.1. Monitoring indicators

Many of the effects of the draft Regulation lend themselves to measurement and some of these can be directly related to the objectives set out in Section 3. For instance, collection of the following data is possible:

- The dates on which the Committee for Advanced Therapies is established and TEPs technical requirements and guidelines are adopted.
- The number of clinical trials on advanced therapies initiated and completed (broken down by country and type of trial).
- The number of marketing authorisation applications for advanced therapies (TEPs, gene therapy, somatic cell therapy) submitted for assessment.
- The number of requests for conditional marketing authorisation of advanced therapies.
- The number of requests for accelerated assessment ('fast-track') of marketing authorisation applications of advanced therapies.
- The number of requests for scientific advice.
- The numbers of marketing authorisation applications granted.
- The percentage of applications (marketing authorisations, scientific advice, variations etc.) coming from SMEs.
- The number of requests for post-marketing studies, post-authorisation plans and risk management systems and the delivery against those plans.
- Impact on the budget of the EMA.
- Impact on the pricing and reimbursement of advanced therapies at national level.

These data will provide a robust measure of the impact of the draft Regulation in terms of stimulating research, development and authorisation of advanced therapies. They will also provide some measure of the financial impacts on the EMA and impact on the price of the products at national level.

7.2. Arrangements for ex-post evaluation

The draft Regulation includes a proposal for, within five years of entry into force, a general report on experience acquired as a result of the application of the Regulation.

Through this report, ex-post evaluation is already planned. The report will likely be based on the indices listed in section 7.1. Furthermore the need for a designated independent study to support the general report might be considered. Such an independent study could include within its scope the financial and social impacts for which prospective data collection is problematic.

8. STAKEHOLDERS CONSULTATION

8.1. Means of consultation

There has been extensive consultation with all stakeholders over the past years in preparing the proposed Regulation. This consultation has included:

- Workshops and roundtable meetings
- Stakeholders interviews by the IPTS (see also Section 11.1)
- Public consultation

8.1.1. Workshops and roundtable meetings

The Commission has held a series of workshops and bilateral meetings with stakeholders on the issue of tissue engineering and on its proposals for a draft Regulation on advanced therapies. Section 11.2 of the Annex provides a summary list of the workshops and bilateral meetings held. In particular, two large stakeholders' workshops took place on 16 April 2004 and 7 June 2005. They involved all social and economic actors concerned, including health and patients organisations, industry, hospitals and doctors, tissue banks, research community, health insurance representatives and ethics groups.

Member States were also widely and actively consulted, through:

- Experts meetings on 11 July, 7 August, 9 September 2003, 19 February 2004 and 25 May 2005;
- Formal consultation of the 25 Member States' regulatory authorities on 23 September 2003, 29 April 2004 and 1 June 2005.

8.1.2. Stakeholders interviews by the IPTS

Questionnaire-guided interviews (1 hour to 1.5 hours duration) were carried out by the IPTS with 28 stakeholders from tissue engineering companies and national authorities as well as other experts. Twelve representatives from national authorities from Austria, Denmark, France, Germany (3 interview partners), Ireland, Italy, Spain, Sweden, the Netherlands and the United Kingdom were interviewed. Ten interviews were carried out with company representatives from Austria, Belgium, Germany, France and The Netherlands. Additionally, representatives from some hospitals and other experts were interviewed.

For hospitals and tissue banks a limited survey was carried out. Twenty-one questionnaire-guided interviews (30 – 60 minutes duration) were performed in Germany (8 interviews), United Kingdom (7) and France (6) with relevant experts and representatives from hospitals and tissue banks.

For the 2nd IPTS report⁴⁴, a written survey targeted at tissue engineering companies and national competent authorities was used to obtain more information on the status-quo situation of tissue engineering in Europe. 117 companies from 14 countries were approached, from which 29 answered. 20 questionnaires were completed. This corresponds to an answer rate of 17% , covering 8 countries (Austria, Belgium , Denmark, Germany, Slovenia, Sweden, the Netherlands, United Kingdom). The 20 companies are representative for the tissue engineering sector in terms of distribution of SMEs and large companies. The majority of these companies describe their activity as concerning tissue engineering, 8 are also active in the sector of medical devices, and 9 in medicinal products. Six partly or totally work as tissue banks or other tissue establishment. 13 companies describe themselves as actively monitoring the field of human TEPs, 17 are doing R&D and 1 company reported not to be active in tissue engineering. 14 out of 20 participating companies stated having products on the market. Compared with the earlier study⁴⁵, which identified 20 European companies having products on the market, about 70% of these companies are represented in the survey.

60 questionnaires were sent out to national authorities from 26 countries (EU -27 without Slovenia). 25 contacts had been provided by DG Enterprise of the European Commission and were complemented by further 35 contacts identified through an internet search. 20 completed questionnaires (33%) were received from 16 countries (Austria, Belgium (3 answers), Bulgaria, Cyprus, Finland, France (2), Germany (2), Ireland, Italy, Latvia, Malta, the Netherlands, Poland, Slovakia, Spain, Sweden).

8.1.3. Public consultation⁴⁶

The Commission's public consultation was split in three parts:

A first round started in July 2002 and included, as a main component, a web-based questionnaire on key aspects of a future proposal. 51 written contributions were received.

As a second step, a non-paper outlining the main architecture and elements of a future proposal was submitted for public consultation in March-April 2004. 35 written contributions were received.

Finally, a draft Regulation on Advanced Therapies together with an accompanying Consultation document, were publicly released for comments in May-June 2005. More than 170 written contributions were received.

8.2. Outcome of the consultation and impact on the proposal

Detailed summaries of outcome of the 2002, 2004 and 2005 public consultations are provided in Annexes (see Sections 11.3, 11.4 and 11.5).

⁴⁴ See footnote 2.

⁴⁵ See footnote 2.

⁴⁶ All results of public consultation are available at:
<http://pharmacos.europa.org/F2/advtherapies/index.htm>

8.2.1. Overall strategy

Overall, consultations highlighted a broad consensus in favour of a specific, harmonised and coherent EU regulatory framework covering tissue engineered products, as well as other cell/tissue based products. A majority of interested parties advocated a piece of legislation that would take into account the specificity of TEPs compared to medical devices and “conventional” medicinal products. Stakeholders, in particular the industry, stressed the need to establish legal certainty in that emerging field, as rapidly as possible. They also recommended that any new initiative should comprehensively address not only existing, but also future cell/tissue based products. Finally, they provided valuable input on key procedural and technical aspects (notably the scope, definitions, marketing authorisation requirements and borderline issues) that any proposal for a Regulation in this area should address. Many of the detailed comments on the draft Regulation on Advanced Therapies have been taken on board for the final proposal.

8.2.2. Legal basis, procedure and choice of legal instrument

The proposed approach for a Regulation based on Article 95 of the EC Treaty was supported by the vast majority of stakeholders. Article 95, which prescribes the co-decision procedure described in Article 251, is the legal basis for achieving the aims set out in Article 14 of the Treaty, in particular the free movement of goods, taking as a basis a high level of health protection.

The suggested 3-tier regulatory strategy (1: overarching principles through co-decision; 2: technical requirements through ‘comitology’; 3: detailed requirements through guidelines) was also felt to be a sensible approach, provided that technical requirements can be adapted in a flexible manner.

8.2.3. Definitions and Scope

8.2.3.1. Definitions

The definition of tissue engineered products has been subject to a number of modifications, in the light of stakeholders’ comments. TEPs are defined in the proposal as:

“Any product which:

- contains or consists of engineered cells or tissues; and
- is presented as having properties for, or is used in, applied on or administered to human beings with a view to, regenerating, repairing or replacing a human tissue.”

Although some TEPs include a medical device part (a matrix, scaffold etc.), and other substances (e.g. growth factors), these features are not always present in all TEPs (e.g. autologous cultured chondrocytes) and were therefore not included as mandatory criteria in the definition.

A number of stakeholders called for an accurate and scientific definition of the term ‘engineered cells or tissues’. The approach finally retained is relatively similar to the one

used in the US to distinguish between products which require premarket approval and products which do not. 'Engineered cells or tissues' are defined as cells or tissues which meet at least one of the following criteria:

- (1) The cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that their original biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement, are altered;
- (2) The cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor;
- (3) The advanced therapy medicinal product which contains or consists of the referred cells or tissues is a combined advanced therapy medicinal product (i.e. a cells or tissues/device combination).

Annex I to the proposal gives examples of manipulations which, from a scientific viewpoint, are not considered as 'substantial manipulations' as referred to in the first criterion, like: cutting; grinding; shaping; centrifugation; soaking in antibiotic or antimicrobial solutions; sterilization; irradiation; cell separation, concentration or purification; filtering; lyophilization; freezing; cryopreservation; and vitrification. Those examples are similar to the ones outlined by the US Food and Drug Administration (FDA)⁴⁷ for 'minimal manipulation'. For example, a tissue bank or a hospital that separates, decontaminates, sterilises and preserves (drying and/or freezing) cells and tissues would not be considered to produce tissue engineered products, and would thus not be subject to the requirements laid down in the proposal.

Criterion 2 is equivalent to the 'homologous use' criterion used in the US. For example, non-substantially manipulated cartilage used to replace cartilage, even elsewhere in the body, is for homologous use and can reasonably be expected to function appropriately. This is obviously not tissue engineering, but transplantation; this type of product would therefore not be regulated under the proposed Regulation (but would be covered by Directive 2004/23/EC).

On the other hand, a tissue used in a non-homologous way, e.g. amniotic membrane used to heal a damaged corneal epithelium by growing new corneal epithelial cells, a function it does not normally perform in utero, would be considered as 'engineered' (not by manipulation, but by virtue of the intended use and the therapeutic claim associated with the product). This type of product would be considered as a tissue engineered product.

Criterion 3 is self-explanatory. Indeed, the vast majority of stakeholders recognised that cells combined with devices should always be considered as engineered, as the association with the device can significantly influence the properties of the cells and the overall safety of the product. Following the public consultation, the definition has been slightly amended in order to cover both medical devices within the meaning of Directive 93/42/EEC, and active implantable medical devices within the meaning of Directive 90/385/EEC⁴⁸.

⁴⁷ See <http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm>

⁴⁸ Directive 90/385/EEC, OJ L189, 20.7.1990, p.17.

Some stakeholders have expressed concerns on potential overlap between the definition of TEPs and the definition of somatic cell therapy medicinal product⁴⁹. A provision has therefore been introduced to address products falling within both definitions. In any case, both types of products would anyway be subject to the same marketing authorisation procedure. On the long-term, and after experience has been gained, the definition of somatic cell therapy could also be revised.

Even if the proposal seeks to avoid grey areas and legal uncertainties, it must be acknowledged that even the best possible definition may not fully eliminate the risk of grey areas with other Community legislation, given the highly innovative and rapidly evolving nature of the advanced therapies sector. If doubts remain, the provision on an EMA scientific recommendation on classification of any cell/tissue-based products should ultimately ensure that the product is regulated within the appropriate legal framework.

Another issue raised during the consultation process was the inclusion of TEPs and other advanced therapy products within the overarching definition of (biological) medicinal products. The detailed scientific and legal rationale for choosing this approach is outlined in the Explanatory Memorandum of the proposal.

8.2.3.2. Scope

The proposal addresses all advanced therapy products falling within the global scope of the Community legislation on medicinal products⁵⁰, i.e. "intended to be placed on the market in Member States and either prepared industrially or manufactured by a method involving an industrial process". This should cover, inter alia:

- any 'mass production' of advanced therapy products for allogeneic use (batch production, 'on the shelf' products etc.);
- any advanced therapy product for autologous use which, although being patient-specific by definition, is manufactured in accordance with a standardised and industrial process.

The consultation process outlined the necessity to better define what 'industrial process' means. It was agreed that products which are both prepared in full and used in a single hospital, in accordance with a medical prescription for an individual patient, should not be subject to a marketing authorisation procedure. In any case, those products would still be regulated under the accreditation/registration system and the quality and safety standards laid down in Directive 2004/23/EC as regards human tissues and cells.

It should be borne in mind that the 'scope' aspects are to be read in conjunction with the definitions provided in the proposal. For example, if a product based on tissues and cells is industrially produced but is neither a gene therapy product, a somatic cell therapy product nor a TEP, it would not be subject to the requirements laid down in the proposal.

Examples:

⁴⁹ See Annex I to Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC, Part IV.

⁵⁰ See Article 2 (1) of Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2004/27/EC.

- A hospital developing an in-house, non-industrial technology based on autologous cells to repair/regenerate cardiovascular tissue for a given patient, treated in the same hospital. In this case:
 - the resulting product may be considered as an advanced therapy product, if the cells are substantially manipulated;
 - however, it is prepared in full and used in a hospital, in accordance with a medical prescription for an individual patient.
 - This case would therefore not be covered by the proposed Regulation, as it falls outside its scope.

- A small and medium-sized biotech company (SME), developing a skin substitute product based on substantially manipulated allogeneic cells, produced via a standardised, GMP-compliant large-scale process. In this case:
 - the product is a tissue engineered product (substantial manipulation);
 - it is clearly “prepared industrially”: it should therefore be covered by the proposed Regulation.

- A large operator developing a product based on substantially manipulated autologous cultured chondrocytes, which is produced via a well validated and controlled industrial process. In this case:
 - the product is a tissue engineered product (substantial manipulation);
 - it is “manufactured by a method involving an industrial process”; it should therefore be covered by the proposed Regulation.

- A tissue bank processing tissues or cells for transplantation, through non-substantial manipulation (e.g. sterilisation and preservation (drying and/or freezing)), on a very large scale and via an industrial process. In this case, the product is not an advanced therapy product, and is therefore not covered by the proposed Regulation, no matter how industrial the process is.

8.2.4. Cells of animal origin and xenogeneic TEPs

Tissue engineered products derived from cells or tissues of animal origin raise specific safety and ethical issues. It was initially proposed to exclude them from the scope of the Regulation, with the proviso that this scope be re-assessed at a later stage, to consider their inclusion. The Regulation would have applied only to human tissue engineered products for which tissues and cells of animal origin are used in the manufacture without being present in the final product, or, if present, only in trace amounts and without being viable.

However, a number of stakeholders have challenged that exclusion, on the following grounds:

- Cell therapy medicinal products based on animal cells are already covered, since 2003, by the legislation on medicinal products⁵¹;
- Medical devices incorporating (non viable) animal cells are already covered, since 1993, by the legislation on medical devices⁵²;
- Xenogeneic tissue engineered products are already in clinical development in Europe, and more are expected in a near future. To exclude them may hamper such developments;
- It may be difficult to argue that xenogeneic TEPs are totally excluded from the Regulation, while even more controversial products (e.g. based on embryonic stem cells) are not;
- If excluded, xenogeneic TEPs would not be regulated under Community legislation. The issues of harmonisation, market segmentation and, more importantly, access to innovative and sometimes life-saving treatments would most likely remain.

For all these reasons, xenogeneic TEPs have been re-included in the scope of the proposal, but without prejudice to national legislation prohibiting or restricting:

- (1) the use of such cells;
- (2) the sale, supply or use of products containing, consisting of or derived from these cells.

Consequently, a marketing authorisation granted for a xenogeneic TEP would be valid only in the Member States where such marketing authorisation does not contradict national legislation.

8.2.5. Authorisation Procedure and Committee for Advanced Therapies

The principle of a fully centralised marketing authorisation procedure was welcomed and supported by a vast majority of stakeholders. According to the feedback received during the consultation process, even SMEs usually seek access to a market that is not only national, but multi-Member States if not Community-wide or even international. To achieve this, a centralised procedure is considered appropriate. Besides, pooling of expertise from all Member States appeared necessary to guarantee a high level of scientific evaluation across the European Union, and thus to preserve the confidence of patients and medical practitioners in this evaluation.

No stakeholder had objections against the use of the European Medicines Agency for the scientific evaluation of advanced therapy products. However, it was already clear in the first round of consultation (2002) that the existing structure of the EMA would have to be adapted: specific, multidisciplinary expertise would need to be brought in, and a new Committee would need to be established.

⁵¹ Part IV, Section 2 of Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2003/63/EC, OJ L159, 27.6.2003, p.46

⁵² Directive 93/42/EEC, OJ L169, 12.7.1993, p.1

On these grounds, it was proposed to create, within the EMA, a Committee for Advanced Therapies (CAT), which would advise scientifically on any data related to advanced therapy products (Figure 6).

The composition of the CAT should reflect the multidisciplinary nature of the field and ensure appropriate coverage of the scientific areas relevant to advanced therapies, like medical devices, tissue-engineering, gene therapy, cell therapy, biotechnology, and pharmacovigilance and risk management. The ethical dimension is also an important element, which should be appropriately represented at the CAT level.

There was no consensus amongst stakeholders as to an ideal composition of the CAT. It was nevertheless agreed that:

- The CAT should be a scientific Committee;
- All members of the CAT should be chosen on the basis of their scientific experience of advanced therapies;
- The CAT should not be oversized.

Legislation

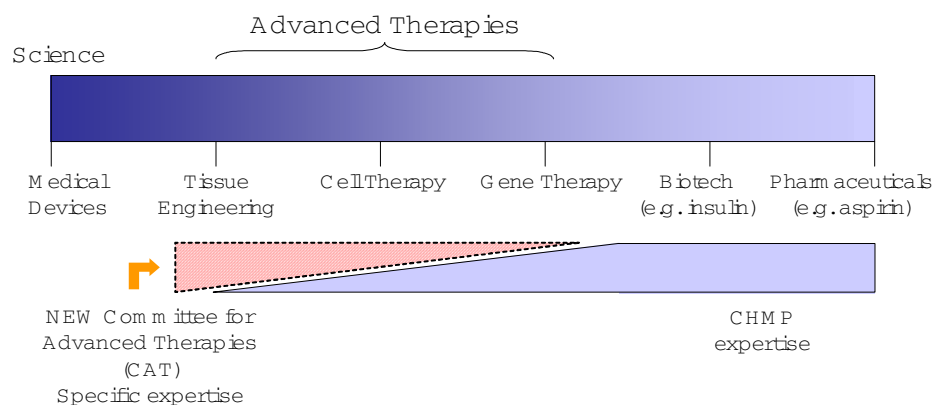


Figure 6: The Committee for Advanced Therapies

The proposal for a CAT where only certain Member States would be represented was rejected, for a number of reasons. In particular, as the marketing authorisation resulting from the evaluation would be valid in the whole Community⁵³, it was felt important that all Member States are appropriately represented. Besides, an equal opportunity to share experience and develop expertise as far as science progresses should be ensured. In practice, it is certainly expected that some Member States would develop specific expertise in certain scientific areas and categories of products.

⁵³ without prejudice to national legislation prohibiting or restricting the use of specific type of cells.

The interaction between the CAT and other Committees of the Agency, especially the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), is an important issue which was raised by various stakeholders. The system laid down in the proposal takes into account those comments, based on the following rationale:

- All existing and future Committees of the Agency dealing with medicinal products for human use (COM P (Orphan drugs), HMPC (Herbals), Paediatrics Committee etc.) are linked to the CHMP. The same is true for all scientific advisory groups and working parties. There seems to be no particular reason to derogate from this rule in the case of advanced therapies;
- It is key to ensure consistency, for all medicinal products, of the evaluation of the benefit/risk ratio, in particular at clinical level. The CHMP warrants this consistency;
- The CHMP has already expertise in gene therapy and somatic cell therapy, through scientific advice and products evaluation;
- Tissue-engineered products represent a total market of about 60 Millions Euros today, i.e. significantly less than the average annual turnover of a single drug approved by the CHMP. From this 'cost-effectiveness' viewpoint, it would clearly be disproportionate to create a totally independent Committee.

Nevertheless, a series of mechanisms are foreseen to avoid divergent opinions between the CHMP and the CAT, as outlined in the proposal. For example:

- Five members of the CAT are also members of the CHMP;
- The rapporteur or the co-rapporteur appointed by the CHMP will be a member of the CAT. This member will also act as rapporteur or co-rapporteur for the CAT, thereby preventing any inconsistency;
- The Executive Director of the Agency is expressly required, in the proposed Regulation, to ensure appropriate co-ordination between the Committee for Advanced Therapies and the other Committees of the Agency, in particular the CHMP;
- Where the final opinion of the CHMP is not in accordance with the opinion of the CAT, the CHMP will have to explicitly detail the scientific grounds for the differences.

8.2.6. Marketing Authorisation Requirements

The proposed Regulation mainly addresses procedural and legal aspects. According to the 3-tier strategy (see Section 4.1.6), technical requirements are adopted and revised through a 'comitology' procedure, and through guidelines. In such an evolving area, this approach appears crucial to ensure that those requirements are established in a way that provides for sufficient flexibility.

From the beginning of the consultation process, stakeholders agreed that 'conventional pharmaceutical' technical requirements, as laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC, are not directly relevant to advanced therapy products, due to their specific structural, functional and biological properties. For example, in some cases it may not be

possible to perform 'conventional' clinical trials: the clinical development will hence have some special features owing to the complex nature of the products, and will most likely require considerations related to the viability, proliferation, migration and differentiation of cells, to the special clinical circumstances where the products are used, or to their particular mode of action.

The specific technical requirements as regards gene and somatic cell therapy are already laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC (Part IV of the Annex) and through EMA guidelines⁵⁴. It is not foreseen to amend them at this stage, but they obviously may be in the future.

As regards tissue engineered products, it is proposed to follow the same approach: to amend Annex I to Directive 2001/83/EC in order to lay down technical requirements that are specific to these particular products (e.g. related to their mechanical, physical and structural properties), and to further complement those requirements with guidelines, drawn up in consultation with all interested parties. This approach was clearly agreed by the vast majority of stakeholders.

In the light of comments received during the public consultation, it is also foreseen in the proposal to draw up guidelines on the application of good manufacturing⁵⁵ and good clinical practice⁵⁶ for advanced therapy products. The objective is to fully take into account the inherent technical specificities of these products, while respecting the general regulatory principles laid down in Directive 2003/94/EC⁵⁷ and Directive 2001/20/EC. Again, those guidelines should be drafted in close consultation with all interested parties, in particular the industry.

Lastly, advanced therapy products may also include, as an integral part of the product, medical devices or active implantable medical devices, as defined in Directive 93/42/EEC and Directive 90/385/EEC, respectively. In that case, the 'medical device' part should meet the essential requirements laid down in these Directives.

In order to address the concerns expressed by stakeholders, a flexible system is provided to ensure that those essential requirements are met:

- (1) either the device part has already been certified by a notified body. As foreseen in the proposal, this certification should be taken into account by the CAT for the evaluation of the concerned product. If necessary, the referred notified body may be requested to transmit relevant documents to the Agency;
- (2) or the device part has not been certified already. In this case, the Committee for Advanced Therapies, with its unique expertise, would provide a 'one-stop shop' system, by evaluating all aspects (including medical devices aspects) of the product.

⁵⁴ See <http://www.ema.eu.int/humans/af/afintro.htm>

⁵⁵ OJL262, 14.10.2003, p.22.

⁵⁶ OJL121, 15.2.2001, p.34.

⁵⁷ Directive 2003/94/EC, OJL262, 14.10.2003, p.22.

8.2.7. Post-authorisation issues

The consultation process highlighted the necessity to devote special attention to post-authorisation issues in respect of advanced therapy products, in particular the risk management aspects and the traceability aspects.

A system allowing complete traceability of the patient, as well as the product and its starting materials⁵⁸, appeared essential to monitor the safety of advanced therapy products in a long-term perspective. However, various types of stakeholders (industry, hospitals, regulators...) highlighted that, while such a system was agreed in principle, the responsibilities of all parties involved across the traceability chain should be clearly defined: from the sourcing of the starting materials, the manufacture, transport, delivery, up to the actual hospital, institution or private practice where the product is used. The system should be fully compatible with other traceability provisions laid down in Directive 2004/23/EC and Directive 2002/98/EC, and should also respect data protection, confidentiality, and anonymity of both donor and recipient. New provisions have been introduced in the proposal to reflect these comments.

8.2.8. Other provisions

Three other provisions were integrated in the proposal, which were directly derived from stakeholders' feedback:

- the option for any applicant to request scientific advice, not only on pre-authorisation developments but also on pharmacovigilance and risk management systems;
- the option for any applicant developing a product based on cells or tissues to request a scientific recommendation of the Agency with a view to determining whether the product falls, on scientific grounds, within the definition of an advanced therapy product. This provision establishes within the Agency a system similar to the Tissue Reference Group system in the US (see also Section 5.2.1). It aims at resolving borderline issues, e.g. between somatic cell therapy and tissue engineering, between non-substantially manipulated tissues and tissue engineered products, etc;
- the possibility for an SME to get a certification of the quality and non-clinical safety data related to its product (see also Section 5.2.1).

9. COMMISSION PROPOSAL AND JUSTIFICATION

Please refer to the proposal and its Explanatory Memorandum

10. CONCLUSION

Overall, outcome of the impact assessment suggests that the proposed Regulation should, on the long term, be of significant benefit for all actors in the field, by providing legal

⁵⁸ The issue of traceability of starting materials may be of particular relevance in the case of advanced therapy products which include nanomaterials.

clarity and certainty, harmonising quality, safety and efficacy standards for the placing on the Community market of these products, improving the competitiveness of the concerned economic operators and increasing the confidence of patients and healthcare practitioners.

In practice, the success of the proposal will however depend on particular attention paid to certain categories of stakeholders, in order to avoid imposing an unnecessary regulatory burden, with little public health benefit. This especially concerns:

- Hospitals (and, to a lesser extent, tissue banks), in relation to the scope of the Regulation;
- Small and medium-sized enterprises, in relation to the centralised procedure and the special financial/administrative incentives.

Beyond the proposal, the subsequent establishment of technical requirements (e.g. through the amendment of Annex I to Directive 2001/83/EC and through guidelines) for tissue engineered products will also be important to ensure that the overall regulatory framework on advanced therapies is balanced, tailored, and can keep the pace with scientific progress.

11. ANNEXES

11.1. IPTS Reports

<http://www.jrc.es> or available on request by email to:

Anne-katrin.boeck@cec.eu.int or

Nicolas.rossignol@cec.eu.int

11.2. Consultation: summary list of key events, workshops and meetings

2001

- The Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPD) adopts an opinion on "the state of the art concerning tissue engineering".

2002

- Adoption of the Commission proposal on the quality and safety of human tissues and cells (future Directive 2004/23/EC)⁵⁹.
- July: First round of public consultation on the need for a regulatory framework on TEPs.

2003

⁵⁹ COM (2002)319

- 11 July, 7 August, 9 September: expert meetings with representatives from the Danish Medicines Agency, the Assaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPD) and the EMA.
- 23 September: formal consultation of 25 Member States regulatory authorities
- October: First IPTS Report: "Human tissue-engineered products – Today's markets and future prospects"

2004

- 03 February: meeting with Eucomed/Europabio/EFPIA-EBE
- 19 February: expert meeting with DE, FR, NL, SE and UK representatives
- March-April: second round of public consultation, on the basis of a non paper.
- 31 March: adoption of Directive 2004/23/EC on the quality and safety of human tissues and cells.
- 16 April: Stakeholders conference gathering all interested parties (patients, hospitals, research, doctors, industry, ethics groups..)
- 29 April: formal consultation with Member States regulatory authorities
- 23 June: meeting with Eucomed/Europabio
- 19 October: consultation of the MDEG (Medical Devices Expert Group)

2005

- 26 January: meeting with Eucomed/Europabio/EFPIA-EBE
- May-June: last round of public consultation on the basis of a draft Regulation on advanced therapies and an accompanying consultation document
- 20 May: meeting with Eucomed/Europabio/EFPIA-EBE
- 25 May: expert meeting with DE, FR, NL, SE and UK representatives
- 1 June: formal consultation of 25 Member States regulatory authorities (Pharmaceutical Committee)
- 7 June: Stakeholders workshop gathering all interested parties (patients, hospitals, research, doctors, industry, ethics groups..)
- 20 June: End of the 2005 public consultation

2006 : 7 April: end of transposition period for Directive 2004/23/EC.

11.3. Summary of the 2002 public consultation

11.3.1. Background

In November 2000, the European Parliament and the Council adopted a Directive concerning medical devices incorporating derivatives of human blood and plasma⁶⁰. This Directive modified Directive 93/42/EEC on medical devices. At that time, the Council and the Commission agreed that devices incorporating other derivatives of human tissues should be subject to a specific Directive.

The field of tissue engineering has evolved significantly in the meantime and it now seems appropriate to establish a regulatory framework in this area.

Tissue engineering is a new and rapidly developing technology, which aims at producing viable substitutes to restore, maintain or improve the function of human tissues or organs. It differs from standard therapies because the engineered product is integrated within the patient, affording a specific and potentially permanent cure of the disease, injury or impairment. Tissue engineering is very much an interdisciplinary field combining the application of principles of biosciences and engineering.

In July 2002, the Commission launched a public consultation to assess the "Need for a legislative framework for human tissue engineering and tissue-engineered products", so as to complement current rules on medicinal products⁶¹, medical devices as well as donation and distribution of human tissues and cells⁶².

11.3.2. Contributors

The Commission received fifty-one contributions. Many of the responses, in particular those provided by institutional bodies or industrial associations, were the result of a wider consultation.

The contributors can be subdivided into three main groups:

- (1) Government/public institution officials
- (2) Industry
- (3) Researchers/experts

⁶⁰ Directive 2000/70/EC of the European Parliament and of the Council of 16 November 2000 amending Council Directive 93/42/EEC as regards medical devices incorporating stable derivatives of human blood or human plasma

⁶¹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

⁶² Proposal for a Directive of the European Parliament and the Council setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Council Directive 89/381/EEC (COM (2000)816 final). Proposal for a Directive of the European Parliament and the Council setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, storage and distribution of human tissues and cells (COM (2002) 319 final).

The Commission received twelve responses from governmental/institutional officials, including nine Member States, one European institution, one intergovernmental organisation and one international regulatory agency.

Industry, including individual companies and industry associations, sent eighteen contributions. Ten of these contributions were provided by SMEs. Three respondents were larger companies active in the pharmaceutical area. Other contributions came from three European industry associations, one European association of medical doctors and one national industry association.

The Commission also received twenty-one contributions from researchers/experts. These came from twelve research institutions, six lawyers and three individual professionals (doctors, pharmacists etc.).

All contributions provided valuable background information for the Commission's further actions in this field.

11.3.3. Key findings

- Need for a new legal framework: industry and experts appeared largely in favour of a new legal framework for tissue-engineered products. There was no clear consensus among government and public institution officials: while a majority advocated a new regulatory framework, some proposed to use the existing legislation on medicinal products.
- Definition and scope: all respondents stressed the difficulty to define the scope of application of any new legislation. It was generally felt that, whatever the definition, there would always be grey zones and borderline products. Some contributors suggested the possibility to revise the scope of application of the Directives on medicinal products and/or medical devices in order to reduce the risk of borderline products.
- Xenogeneic cells and tissues: government and public institution officials were equally divided as to whether xenogeneic cells and tissues should be covered in any new legislation. Individual companies were favourable to the inclusion of xenogeneic products in the new legal framework, while industry associations wished to address xenogeneic cells and tissues only if they are used as ancillary elements in the manufacture of human tissue engineered products. Other experts were also divided over this question.
- Outline for a possible Community framework: binding specifications, standards and guidance documents were generally seen as useful instruments. These would not be mutually exclusive.
- Procedural aspects: a majority of respondents seemed to favour centralised approval procedure, albeit for different reasons. Several government and public institution officials highlighted the scarcity of scientific expertise in their country to evaluate tissue engineered products. Industry and experts, for their part, considered that a system based on mutual recognition would not be the best option. Amongst those who favoured a centralised approach, a majority supported a role for the EMA in the

scientific approval process. However, some respondents were reluctant to involve the EM EA if this leads to lengthy examinations and important costs for business operators.

11.4. Summary of the 2004 public consultation

This document summarises the contributions made by stakeholders to DG Enterprise's web-based public consultation (closed on 30 April 2004). It also refers to comments provided in the framework of the stakeholders' conference held on 16 April 2004.

Stakeholders were invited to express their position in light of a consultation document published by DG Enterprise on 6 April 2004. This summary provides an overview of comments received by the closing date on the key issues identified in the consultation document.

11.4.1. Introduction

DG Enterprise received a total of 35 written contributions, including comments from individual companies (8), research and academic centres (7), European and national industry associations (5), policy-makers and governmental experts (4), tissue and blood banks (3), consultants and lawyers (3), medical and hospital associations (2), third country experts (1), insurance organisation (1) and chamber of labour (1).

A vast majority of respondents supported the European Commission's initiative to propose legislation with respect to human tissue engineered products. Comments were generally in favour of a Regulation, rather than a Directive.

11.4.2. Scope and definitions

11.4.2.1. Scope

- Research and development trials: several respondents stressed that the exclusion of research and development trials from the scope of the proposal would de facto exclude clinical trials. They pointed out that clinical trials for human tissue engineered products should be addressed in the framework of this proposal.
- Lex specialis: the *lex specialis* principle, as described in the consultation paper, was generally supported by stakeholders. It is considered as a useful instrument to avoid overlap with existing legislation and minimise the risk of grey areas for borderline products.
- Clearing house function: the principle of a clearing house function was welcomed in many of the stakeholders' comments. Some expressed concern that the EM EA would have a dual role as assessment body and clearing house, but it was generally recognised that it would be difficult to appoint another competent body for this function. It was suggested that the body in charge of the clearing house function should be distinct from the EM EA's scientific committees for tissue engineered products and medicinal products. Stakeholders stressed that the terms of reference of this body should be well defined. Some of them requested that a decision to determine which legislation applies to a given product should be taken before clinical trials begin.

- Xenogeneic products: a vast majority of respondents agreed that xenogeneic living cells and tissues should be excluded from the scope of the proposal at this stage. However, it was often highlighted that it is impossible in practice to ensure that xenogeneic cells are not present in the final product. For instance, the use of xenogeneic scaffolds may result in the presence of inactive xenogeneic material in the final product. Some respondents suggested that legislation should ensure that any xenogeneic materials present in the final product are not viable.
- Cells of embryonic origin: a contribution suggested that human tissue engineered products derived from cells of embryonic origin should be excluded from the scope of the proposal.

11.4.2.2 Definitions

- Borderline products: many contributors insisted on the necessity to propose a definition which is as precise as possible, in order to avoid overlap and borderline issues. Different suggestions were made in this respect and are summarised below.
- Inclusion of derivatives of cells and tissues: a number of stakeholders stressed that derivatives of cells and tissues should be included in the definition of human tissue engineered products. Their objective is to address materials and products that do not currently fall under existing legislation on medicinal products or medical devices.
- Composite products: industry considered that, when a human tissue engineered product is used in conjunction with a medical device or a medicinal product, the composite product should be evaluated under a single, integrated authorisation procedure. The medicinal product or medical device part of the composite product would be assessed according to the same criteria as individual products, but verification of compliance would be done in the framework of the overall assessment of the tissue engineered product (i.e. no separate authorisation or CE marking required).
- “Structurally and functionally analogous”: some respondents suggested that “structurally and/or functionally” analogous would be more appropriate. Indeed, the human tissue engineered product may not be a mere replacement of diseased tissues, but could be a different tissue fulfilling the same function.
- “Substantially manipulated”: use of the term “substantially manipulated” in the definition of “engineered” triggered a number of comments by stakeholders. Some suggested that the word “substantially” should be deleted. Others considered that this term leaves too much room for interpretation. In this respect, it was suggested that a list of products could be drawn up, which would contain examples of minimally/substantially manipulated products. Attention was drawn to the fact that the US has established a list of 316 minimally manipulated products.
- “Placing on the market”: some respondents considered the proposed definition of “placing on the market” as improper because it does not cover products manufactured and used in the same facility (in-house use, for instance in hospitals). They stressed that there is no reason why such products should not be subject to the same rules as tissue engineered products manufactured by industrial operators. A large majority of

stakeholders were of the opinion that hospitals, tissue banks and other local actors should be subject to the same rules as enterprises.

11.4.3. Authorisation procedure

The suggested two-tier approach was discussed in almost all contributions.

- Autologous vs. allogeneic: the procedural distinction between allogeneic and autologous products was generally considered as a possible starting point, but many contributions stressed that it should be complemented with other relevant criteria. Thus, some respondents proposed to consider parameters relating to the composition of the cell population in the tissue, the physiological function of the tissue or the risk induced by the product in relation to its functionality. Other criteria were proposed, such as single donor (national authorisation) vs. pooled donor (central authorisation) or donor/receiver identified (national authorisation) vs. universal donation (central authorisation). Some stakeholders, recognising that no single criterion offers practical solutions, suggested taking different parameters into account and to draw up lists of products to be approved at national level or at central level.
- Choice of procedure: some stakeholders stressed that both allogeneic and autologous products may carry the same level of risk. It was therefore proposed that the applicant may always choose between the centralised procedure and the decentralised procedure, regardless of the allogeneic or autologous character of the product.
- Centralised vs. decentralised procedure: some respondents insisted on the scarce availability of scientific expertise in the area of tissue engineering and stressed the need to create and maintain confidence in tissue engineered products. For these reasons, they advocated a fully centralised procedure that would pool the expertise available in Europe and build confidence in tissue engineered products. If a fully centralised procedure proves impossible to establish, it was also proposed to create a limited number of "centres of excellence" in Europe. These "centres of excellence" would have the capacity to deliver marketing authorisations, which would be valid throughout the Community.

11.4.4. Authorisation requirements

11.4.4.1. Clinical testing and clinical testing authorisation

- Clinical testing authorisation: very few comments were made on the principle of clinical testing authorisation, which seems to be widely accepted.
- Difference with medicinal products: stakeholders stressed that clinical tests for human tissue engineered products will be different from those carried out for medicinal products. It will therefore be essential for applicants to know at an early stage – i.e. before clinical tests begin – whether their product is a human tissue engineered product or a medicinal product. Directive 2001/20/EC was generally considered as a good basis for clinical trial requirements, but it needs to be adapted to reflect the specificity of human tissue engineered products.
- Testing requirements and risk-benefit analysis: many contributions underscored that non-clinical and clinical testing requirements should depend on the risk-benefit

analysis of the product. For instance, pre-clinical studies on animals may not be conclusive and randomised or blind tests may even be impossible. This means that, for each product, specific requirements may need to be established.

- Manufacturing licence and clinical trials: the consultation paper suggested that, “at the minimum, the manufacturing licences should be required for site manufacturing clinical trial material”. Two respondents considered that the clinical trial stage was too early to request a manufacturing licence. It was argued that clinical trials would start even before the production plant is established.
- Import of material for clinical testing: proposals were made to apply the same rules as for material of EU origin and to grant only one authorisation for the Community as a whole.

11.4.4.2 Manufacturing authorisation

- Use of industry’s expertise: industry representatives requested to be involved in the establishment of the requirements for manufacturing and marketing authorisations. Evaluations should be based on the risk-benefit analysis of the product.
- Authorised centres: different respondents considered that the implantation of human tissue engineered products should not be restricted to centres authorised in the Member States, for instance hospitals. The proposal should not impose any specific authorisations allowing practitioners to use human tissue engineered products.
- GM Ps: Many stakeholders stressed that GM Ps developed for medicinal products are not directly applicable to human tissue engineered products and will need to be redesigned. Recommendations were made to adapt these GM Ps by taking into account the “Good Tissue Practice” in place in the United States, as well as ISO 9001 and ISO 13485.

11.4.4.3 Marketing authorisation

- Timeframe for scientific evaluation: a majority of stakeholders who expressed their views advocated a fast and simple evaluation. It was argued that the dossier would be less complex than for medicinal products. The timeframe for evaluation should therefore be less than 210 days. Different recommendations were made, ranging between 90 and 120 days.
- Fee reductions and other incentives: considering that the companies involved in tissue engineering are SMEs, many respondents requested a reduction of evaluation fees for such companies. Specific incentives, such as those offered for orphan drugs, were also requested on several occasions.
- Conditional approval: industry stressed that the possibility of conditional approval and fast-track approval needs to be envisaged.
- Variations: some respondents recommended establishing criteria to determine when a product should be considered as a variation of an authorised product. In addition, different suggestions were made, ranging from the obligation to approve variations to

the obligation to notify them. It was proposed that guidelines be developed for variations; these guidelines would be identical for all products.

- Data protection: the suggestion to use the same data protection rules as for medicinal products (biosimilar approach) was generally supported.
- Imports: industry indicated that the same requirements of quality, safety and efficacy should be imposed on imports and effective control mechanisms should be established.
- Donor information: a few stakeholders requested that the donor be informed of the use made of the tissue which they provide as source material.

11.4.4.4 Authorisation of establishments

- A few respondents indicated that the implantation of tissues should not be restricted to centres authorised by the Member States.

11.4.5. Post-authorisation issues

- Safeguard clause: several respondents insisted on the necessity to establish strict requirements for the use of the safeguard clause, in order to avoid obstacles to the free movement of tissue engineered products.
- Vigilance: stakeholders recommended a vigilance system similar to that in place for medicinal products or medical devices. However, it is essential to ensure that this system remains cost effective, in particular for SMEs. Both allogeneic and autologous products could be listed in a central database.
- Traceability: several respondents mentioned that human tissue engineered products may require post-approval monitoring. A specific reporting mechanism should be established, taking into account the requirements for patient data protection.
- Grandfathering clause: the principle of a “grandfathering clause” for products already on the market/in use in Member States was generally accepted. However, some respondents considered that its application should be restricted, for instance by maintaining this principle only during the first five years after entry into force or by restricting the possibility to keep a product on the market without authorisation only in countries where this product has been marketed before the entry into force of the Regulation.

11.4.6. Ethical issues

- Free donation: the principles of free donation established in the European Convention of Human Rights should be respected. They forbid any direct payment of the donor even if the companies processing the tissues make profits.
- Patient information: in case of allogeneic donation, it is considered important that the donor is informed as far as possible of the potential use of his cells, including when they are processed by private companies.

- Ownership of the cells and tissues after donation: as legislation differs from one Member State to another, it is recommended that the Regulation should provide clarity on this issue.
- Traceability vs. anonymity and data protection: it is recognised that there is a need for full traceability of a product from the medical history of the donor, through to the complete processing and to the receiver years after implantation. Nevertheless, the Regulation should ensure that data protection, and particularly the anonymity of the donor and the receiver, is always guaranteed.
- Clinical tests: the ethical principle included in Directive 2001/20/EC on good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use should be applied, although it is recognised that the Directive may not be fully applicable to other domains.

11.5. Summary of the 2005 public consultation

This document summarises the contributions made by stakeholders to DG Enterprise and Industry's web-based public consultation on advanced therapies, conducted in May-June 2005. It also refers to comments provided in the framework of several stakeholders meetings held in the meantime:

- 20 May: meeting with industry (Eucomed/Europabio/EFPIA -EBE)
- 25 May: expert meeting with DE, FR, NL, SE and UK representatives
- 1 June: formal consultation of 25 Member States regulatory authorities (Pharmaceutical Committee)
- 7 June: Stakeholders workshop gathering all interested parties (patients, hospitals, research, doctors, industry, ethics groups..)

Stakeholders were invited to express their position on the basis of a draft Regulation on advanced therapies, together with an accompanying consultation paper outlining the key elements of the proposal⁶³.

The Commission response to the issues raised and justification for the final Commission proposal are laid down in the Impact Assessment and in the Explanatory Memorandum of the Regulation on advanced therapy medicinal products.

11.5.1. Contributors

The Commission received 174 contributions. Many of them, in particular the ones from regulators, the research community or the industry, are the results of wider consultation. A full listing of all parties providing comments is given at the end of this document.

The participants can be divided into 8 categories:

- Patients associations (1 contribution);

⁶³ Formore details, see : <http://pharmacos.eudra.org/F2/advtherapies/index.htm>

- Healthcare professionals (11 contributions) including hospitals, tissue banks and doctors;
- Regulators (17 contributions) including EU and non-EU regulatory agencies, national ministries, international institutions and notified bodies;
- Research Community (10 contributions), including associations and individuals;
- Industry (18 contributions) including associations, individual companies and consulting firms;
- Ethics-related organisations (6 contributions);
- Individuals (110 contributions);
- Others (1 contribution).

All contributions received provided valuable information for the Commission's further action in this field.

11.5.2. Summary of contributions

11.5.2.1. General comments

A vast majority of respondents welcomed the Commission's consultation paper, the opportunity to submit contributions, and explicitly supported the outlined objectives. As in the previous consultation rounds (2002 and 2004), the need for a harmonised legislation with respect to tissue engineered products was strongly emphasised. There was also a large consensus in favour of a Regulation, rather than a Directive, mainly in order to have a practicable system in place as soon as possible.

Broadly speaking, most of the contributors agreed with the key principles and concepts underlying the Commission's draft. In particular, the proposal to bring together gene therapy, somatic cell therapy and tissue engineering under the concept of 'advanced therapies' and within a single integrated framework building on existing legislation was generally supported. No philosophical objection against the link to existing legislation on medicinal products was raised. However, several contributors from various categories highlighted the importance of adapting the framework, in particular the technical requirements, to the specificities of the products concerned. Indeed, as recognised in the Consultation paper, advanced therapy products are neither medical devices nor 'conventional' medicines.

The suggested 3-tier regulatory strategy (1: overarching principles through co-decision; 2: technical requirements through 'comitology'; 3: detailed requirements through guidelines) was felt to be a sensible approach. The ability to amend technical requirements in a flexible manner so as to keep the pace with science and technology was strongly underlined.

The most controversial comments were related to the Definition and Scope sections of the proposal.

11.5.2.2 Definitions

A number of contributors challenged the proposed definition of human tissue engineered products. First, some argued that these products may not fit in the current definition of medicinal products (as laid down in Directive 2001/83/EC, as amended), which hence might have to be amended in order not to leave products unregulated.

Secondly, certain respondents, notably from the 'Industry', 'Healthcare professionals' and 'Regulators' categories, considered that the definition of 'engineered' human cells or tissues may leave too much room for interpretation, and may not define the boundary between tissues/minimally manipulated tissues and tissue engineered products in a sufficiently accurate manner. As in the 2004 consultation round, some respondents suggested deleting the word "substantially" (as in "their normal biological characteristics, physiological functions or structural properties are substantially altered"). Others considered that the adjective 'substantial' should not refer to the properties of the cells (as proposed in the draft), but to the type of manipulation that the cells are subject to. The concept of 'substantial manipulation' could then be applied in a similar way as in the US for 'more-than-minimal manipulation'. Several contributors provided useful examples and lists of manipulations that they would consider as entailing no 'substantial alteration'. Use of the Committee for Advanced Therapies to provide guidance on borderline cases (similarly to the Tissue Reference Group in the US) was also suggested.

Some respondents, in particular from the 'Healthcare professionals' category, emphasised the potential overlap between the current definition of somatic cell therapy medicinal products and the proposed definition of human tissue engineered products. Several technical proposals to clarify this borderline issue were provided. A few contributors also proposed to take this Regulation as an opportunity to revise also the definition of somatic cell therapy.

As regards combined advanced therapy medicinal products, certain stakeholders from the industry suggested to cover all cell/tissue based products incorporating medical devices, and not only those where the 'cellular' part of the product "is liable to act upon the human body with action that cannot be considered as ancillary to that of the referred device" (as suggested in the draft Regulation). It was stressed that these products –with the exception of blood derivatives– would otherwise not be covered by any Community legislation, as Directive 93/42/EEC excludes products incorporating or derived from tissues or cells of human origin.

11.5.2.3 Scope

On the Scope, three main points were raised:

Embryonic stem cells

A large number of respondents (mostly individuals and ethics-related organisations) called for a total ban on the use of embryonic stem cells (ES cells) for the manufacture of advanced therapies. The Regulation should be unambiguous that Member States are not forced to accept products which contradict their ethical position.

The Commission takes due note of this concern on such an important issue. However, it should be borne in mind that this matter was extensively debated during the adoption of the European Directive on the quality and safety of human tissues and cells⁶⁴. In this context, the European Parliament, representing citizens, and the Council of the European Union, representing Member States, have recognised that there is, to date, no consensus in Europe upon which harmonised decisions could be taken on the use or prohibition of embryonic stem cells. Thus, decisions on such use or prohibition should, and will remain, a national responsibility. Nevertheless, it was also agreed that, if any particular use of these cells is authorised in a given Member State, it should be ensured that all provisions necessary to protect public health and guarantee respect for fundamental rights are effectively applied⁶⁵.

To avoid any misunderstanding, it should be clear that the proposed Regulation should by no means interfere with decisions made by Member States on the use or prohibition of any specific type of cells.

'One-off products' exclusion; industrial vs. non-industrial

Stakeholders expressed divergent opinions on the exclusion of advanced therapy medicinal products "which are made on a one-off basis, according to a specific and non-industrial manufacturing process, in order to comply with a medical prescription for an individual patient" (as proposed in the draft Regulation). On the one hand, contributors from the industry generally supported this exclusion, and highlighted the importance of ensuring a level playing field for all economic operators involved. On the other hand, other stakeholders from the 'Healthcare professionals' and 'Research' category stressed that the exclusion was too narrow, that the concept of 'industrial manufacturing process' may be too vague and that hospitals and university/research environments should not be imposed unnecessary regulatory overburdens such as marketing authorisation requirements. Several contributors suggested additional criteria to clarify the scope, e.g. in-house vs. non in-house use, mass production, or total exclusion of all autologous products.

Xenogeneic products

Contrary to the trend observed in the 2004 consultation round, a majority of those stakeholders who expressed their views on the subject challenged the exclusion of xenogeneic tissue engineered products, on the following grounds:

- Cell therapy medicinal products based on animal cells are already covered, since 2003, by the legislation on medicinal products⁶⁶;
- Medical devices incorporating (non viable) animal cells are already covered, since 1993, by the legislation on medical devices⁶⁷;

⁶⁴ Directive 2004/23/EC, OJ L102, 7.4.2004, p.48.

⁶⁵ Recital (12) and Article 4 (3) of Directive 2004/23/EC.

⁶⁶ Part IV, Section 2 of Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2003/63/EC, OJ L159, 27.6.2003, p.46

⁶⁷ Directive 93/42/EEC, OJ L169, 12.7.1993, p.1

- Xenogeneic tissue engineered products are already in clinical development in Europe, and more are expected in a near future. To exclude them may hamper such developments;
- It may be difficult to argue that xenogeneic tissue engineered products are totally excluded from the Regulation, while even more controversial products (e.g. based on embryonic stem cells) are not;
- If excluded, xenogeneic tissue engineered products would not be regulated under Community legislation. The issue of harmonisation and market segmentation would most likely remain.

For these reasons, it was suggested to include xenogeneic tissue engineered products in the scope of the proposal.

11.5.2.4 Committee for Advanced Therapies (CAT)

The concept of a specific Committee within the European Medicines Agency (EMA) with appropriate expertise for the evaluation of advanced therapies was welcomed and explicitly supported by the vast majority of stakeholders.

A number of suggestions were made to amend the composition of the Committee and the relative representation of the various kinds of expertise and interested parties. In particular, some contributors challenged the need for representation of all Member States. The risk of an oversized Committee was highlighted. Respondents from the 'Regulators' category often stressed that the CAT should remain a scientific committee, whose composition should be determined solely by the expertise needed. A few stakeholders also raised the potential issue of confidentiality and conflicts of interest between regulators and applicants, in a scientific area where regulatory competence is scarce.

The respective roles of the CAT and the Committee for the Evaluation of Medicinal Products for Human Use (CHMP) appeared unclear to a number of stakeholders, from all categories. Some suggested that the CAT should be totally independent from the CHMP. Conversely, others stressed the importance of having one overarching body (the CHMP) responsible for the overall evaluation of the risk/benefit ratio of all medicinal products processed through the EMA, notably for consistency reasons. In their view, the CAT should be considered as advisory to the CHMP.

11.5.2.5 Marketing Authorisation Procedure

The proposal for a fully centralised marketing authorisation procedure was supported by a large majority of respondents. It was considered as a good way to establish legal certainty and harmonisation, which are indeed key objectives of the initiative.

Nevertheless, a number of stakeholders also stressed the need to fully take in consideration the regulatory burden that such a procedure would entail, especially on small and medium-sized enterprises and certain tissue banks. It was argued that some of the concerned operators may only plan to sell products on a local or national market, and may not have the regulatory resources to cope with a centralised evaluation procedure. Special financial and administrative provisions for SMEs (fee reductions and deferrals,

translations, establishment of the SME Office etc.), together with special fee reductions for scientific advice on advanced therapies, were particularly welcomed in this respect. Suggestions on the overall timing of the procedure (210 days maximum + clock stops) and the need to put 'fast-track' approvals in place were also provided.

The issue of combined products evaluation raised contradictory comments. On the one hand, some stakeholders supported the principle of a 'one-stop shop' system, with one single evaluation of the whole product performed by the EMA and the CAT. This approach was deemed necessary to avoid creating additional layers of bureaucracy, and was further supported by the presence of experts in medical devices at the CAT. On the other hand, others argued that the assessment mechanism should mirror the one currently in place for medical devices incorporating ancillary medicinal substances (such as blood derivatives), i.e. evaluation of the medical device part by a notified body and evaluation of the medicinal part by a national competent authority. It was felt that this alternative would take full advantage of the knowledge and competence that notified bodies may have already built in this field.

11.5.2.6 Marketing Authorisation Requirements

The principle of applying Directive 2004/23/EC to the donation, procurement and testing of cells manufactured in advanced therapies did not raise major issues. However, a number of contributors emphasised the need to clearly draw the line between this Directive and the proposed Regulation. This point was often related to the abovementioned issue of Definitions & Scope.

The provisions on good clinical practice (GCP) and good manufacturing practice (GMP), in particular the proposal to draw up detailed guidelines in line with those principles and specific to advanced therapy medicinal products, were welcomed by most respondents. As indeed recognised in the Consultation paper, stakeholders stressed that clinical requirements for advanced therapies will most likely be significantly different from those required for 'conventional' medicines. Emphasis was also put on the need to consult as early as possible all interested parties when drafting those guidelines.

In addition, some industry stakeholders provided detailed suggestions to amend Directive 2001/20/EC on GCP, in order to better accommodate tissue engineered products within this framework.

The proposal to amend Annex I to Directive 2001/83/EC in order to establish technical requirements for tissue engineered products was broadly supported, as 'standard' pharmaceutical requirements were obviously not considered appropriate. Industry, in particular, stressed the importance of close consultation when drafting those specific requirements, which may influence the practicability of the whole framework to a large extent. Some stakeholders also proposed to put more emphasis, already in the marketing authorisation application on risk management and how the applicant would ensure monitoring of the safety and efficacy of the product in the long run.

11.5.2.7 Summary of Product Characteristics, Labelling, Packaging

Very few technical comments were provided on this section. One stakeholder stressed the value, in an emerging area where science is not mature and research very exploratory,

of ensuring that information to doctors, patients and the public in general is given in a clear, pedagogic and non-alarmist way.

11.5.2.8. Traceability

The principles of product and patient traceability were supported by a vast majority of stakeholders, so as to monitor products' safety in a long-term perspective. Compatibility with the provisions on traceability which are laid down in Directive 2004/23/EC was also supported.

However, several concerns were expressed as to how to implement those principles. The issues raised related to the protection of patients data, anonymity, and the practical aspects of collaboration between manufacturers and the hospital/private practice where the product is finally implanted. Several stakeholders proposed a clearer assignment of responsibilities to the various parties involved in the traceability chain. Others suggested that traceability systems should be handled with public money and managed at European level, possibly by the EMA.

11.5.2.9. Final provisions: reporting and transitional period

Very few comments were provided on the reporting clause. One stakeholder suggested that the timing for reporting (within 5 years of the entry into force of the Regulation) might be too short, and that a longer period might be envisaged.

The principle of a transitional period was welcomed by most stakeholders. A few contributors suggested extending the period from three to five or seven years. One stakeholder proposed to apply the transitional period also to products which were not legally authorised at the time of entry into force of the Regulation. Others proposed to limit the evaluation of legally authorised products to manufacturing, vigilance and risk management requirements.

11.5.3. Annex: list of respondents to the public consultation:

Patients Associations:

- EUROORDIS (European Organisation for Rare Diseases)

Healthcare professionals:

- Bernard Loty (Agence de la Biomédecine)
- Centro Nazionale Trapianti (National Transplant Centre, Italy)
- CPM E (Comité Permanent des Médecins Européens)
- Deutsche Krankenhausgesellschaft (German Hospital Federation)
- DSO-G (German Organ Transplantation Foundation)
- EA TB (European Association of Tissue Banks)

- HOPE (European Hospital and Healthcare Federation)
- Royal College of Physicians (UK)
- Spanish Association of Tissue Banking
- TBF (Banque de Tissus et Cellules privée)
- UK Tissue Services section of the National Blood Service and supported by EA TB

Regulators

- Agem ed (Spanish Agency)
- Alan Fauconnier, Belgian Health Ministry
- Council of Europe
- Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport
- EMA (European Medicines Agency)
- French Permanent Representation
- Genetic Science Safety and Regulation Team, Department of Health, UK, having consulted the UK Gene Therapy Advisory Committee
- INFARMED (Medicines Agency, Portugal)
- Irish Department of Health and Children, in consultation with the Irish Medicines Board
- Margarida Menezes, INFARMED (Medicines Agency, Portugal)
- MHRA (UK, in agreement with UK Government)
- MPA (Medical Products Agency, Sweden)
- PEI (Paul-Ehrlich Institut)
- Spanish Ministerio De Sanidad Y Consumo, Organizacion de Trasplantes
- Ständige Vertretung der Bundesrepublik Deutschland bei der Europäischen Union
- SwissMedic (Switzerland)
- TÜV Product Service GmbH

Research Community

- ESB (European Society for Biomaterials)
- ESGT (European Gene Therapy Society)

- INEB (Institute for Biomedical Engineering, University of Porto, Portugal)
- ISCT (International Society for Cellular Therapy) – Europe and JACIE (Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
- Italian Working Group on Human Tissue Engineering
- P.V. Hatton, University of Sheffield, UK
- Francesco Frassoni, Ospedale San Martino, Genova, Italy
- Tim Hardingham, UK Centre for Tissue Engineering
- TEB (Tissue Engineering Platforms)
- Ulrich M. Gassner (University of Augsburg, Germany)

Industry

- AdvaMed (Advanced Medical Technology Association)
- Assobiotec
- BIA (UK BioIndustry Association)
- BPI (German Pharmaceutical Industry Association)
- CellTran Ltd
- Clinical Cell Culture
- EBE (submitted as 'informal comments')
- EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industry Association)
- Eucomed (Medical Devices Association)
- EuropaBio
- Intercytex
- Isolagen
- Medidas Medical Technologies
- Miltenyi Biotec GmbH
- Smith and Nephew
- Tigenix
- VFA (German Association of Research-based Pharmaceutical Companies)

- Voisin Consulting

Ethics-related organisations

- CARE (Christian Action Research and Education)
- COMECE (Commission of the Bishops' Conferences of the EC)
- CORE (Common on Reproductive Ethics)
- EK D (Protestant Evangelische Kirche in Deutschland)
- European Kelping Society
- UK Center for Bioethics and Public Policy

Individuals

-
- | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| – Achille Venezzi | – Dominique de Hemptinne | – Jean-Marc Baijot |
| – Agnes du Temple | – Dominique Magnette | – Jean-René Binet |
| – Alain de Broca | – Edmund Adams | – Jec Nizery |
| – Alfonso González Fernández | – Elisabeth & Alain Riedel | – Joan Murray |
| – Ana Maria Aguiar | – Emanuela Ortoliva | – John Franklin |
| – Ann Heneghan | – Francesco Paolo & Pia Vatti | – John Marechal |
| – Antonio Romano | – François Brochier | – Jorge Lazarocarr |
| – Axelle & Laurent Rousse | – François Davost | – Judith Stockton |
| – Bernard David | – František Tondra | – Julia Heffeman. |
| – Bernhard Wilden | – Frederic Montavont | – Kathy Sinnott |
| – Brian Collins | – Gabriella Mangiarotti Fruguele | – Katrin Hatzinger |
| – Brian McKevitt | – Giannaria Leotta | – Laura Geronazzo |
| – C. Peyroche d'Amaud | – Giovanna Rossi | – Lelia O'Flaherty |
| – Carine Brochier | – Giuseppina Lauritano | – Liam De Paor |
| – Catarina Rodrigues | – Gonzalo Niederleytner | – Lucien Van Eetvelde |
| – Chantal Lefebvre | – Ildiko Mikulas | – Luigi Regoliosi |
| – Christophe Buffin de Chosal. | – Isabelle vS Grohol | – M. B. NíFhuireastail |
| – Civardi Claudio | – Iza Petryna-Kalinowska | – Marco & Paola Strazzabosco |
| – Cristina Piédrola Nadal | – Jacqueline Dalrymple | – Maria Ostaszewska |
| – D. Vincent Twomey | – Jacques de Raigniac | – María Rodríguez-Losada Aguado |
| – Daniela Canfarotta | – Jacques Salmon | – Marie Christine Urbistondo-Picavea |
| – David Manly | – Jaime Moreno Ballesteros | – Marie de Blic |
| – Dick Humphreys | – Jean Renaud | – Marie-Cristine Ceruti-Cendrier |
| – Dominique Charlet | | – Marie-Claude Hajoit |

-
- | | |
|---|--|
| - Marina Robben | - Philippe de Diesbach |
| - Mario Barzaghi | - Philippe & Marie
Pierre Milan |
| - Marta Pochini | - Pierce Durand |
| - Martin Brochier | - Pierre-Alexandre de
Maere d'Aertrycke |
| - Mary & Kevin Mc
Brien | - Pilar Pérez |
| - Marytim Crowley | - Piredda Michela |
| - Mary Barrett | - Risteárd de Bhuilbh |
| - Michelle Coyle | - Séamas de Barra |
| - Miguel Ángel
Sepúlveda Carriñanos | - Seamus Cunnane |
| - Milb Connolly | - Sophie Balastre |
| - Miguel Mundet | - Tamara Sánchez
Menbire |
| - Mr & Mrs Delogne | - Tony & Maire
Carmody |
| - Muiris De Cuirteis | - Tony Mullett |
| - Myke & Miriam
Rosenthal-English | - Violaine & Olivier
van Stratum |
| - Nathalie Desmet | - Winifred Collins |
| - Oisín Martin | Others |
| - Oliver Broderick | - Wellcome Trust |
| - Olivier Demure | |
| - Olivier Miret | |
| - Pablo M ^a Calzado
Fernández | |
| - Pascale Poussie | |
| - Patrick d'Urseil | |
| - Pedro-José Henáiz | |
| - Philippe Caspar | |

