

Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

El Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, define como «medicamento de terapia avanzada» a los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Por su parte, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico nacional las disposiciones de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, define «medicamento de uso humano» como: «toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico».

Al igual que sucede con otros medicamentos tales como las fórmulas magistrales o los radiofármacos, se ha considerado que los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y aplicación sin olvidar la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada y sin menoscabo de las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información. Esta regulación alcanza a un número reducido de medicamentos, y no afecta a la regulación de los ensayos clínicos que se rige por su propia normativa y está abierta a los cambios que el progreso del conocimiento científico imponga sobre este tipo de productos.

Al respecto, el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, modificó el artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, añadiendo el punto 7, para excluir del ámbito de aplicación de ésta a los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente. Este tipo de medicamentos queda sujeto a la autorización por las

Así, la terapia génica y la terapia celular somática, quedan definidas de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, tras la actualización realizada por la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009, a su vez la ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas quedan definidos en esa misma Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, tras la modificación efectuada en su redacción por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

Asimismo, la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, según la redacción dada por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, liga el concepto de medicamento para la ingeniería de tejidos con el no empleo de las células para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante, además del sometimiento de las células a manipulación sustancial. Las manipulaciones que se consideran no sustanciales han sido objeto de enumeración explícita en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007. La Directiva 2009/120/CE antes mencionada amplía este concepto de regular como medicamento el empleo de células en función no similar, a la terapia celular somática. Todo ello se ha incorporado al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, a través de la modificación efectuada en su anexo I por la Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo.

Hasta llegar a la actual normativa europea y española, la regulación de estos productos ha sido cambiante, la consideración de algunos de ellos como medicamentos se ha modificado a lo largo del tiempo y la cláusula de exclusión para medicamentos de fabricación no industrial se ha definido también de modo distinto. Con la actual normativa europea y española se ha producido, en este ámbito, la consolidación de las definiciones y procedimientos de las recientes regulaciones y esta situación de estabilidad actual permite una aproximación regulatoria que defina las normas para la autorización de estos productos.

Algunos de estos productos, que en su día no se consideraron medicamentos, se encuentran en situación de uso en la práctica en algunas instituciones hospitalarias, y deberán, de acuerdo con las nuevas regulaciones antes mencionadas, obtener una autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo establecido en la disposición transitoria única de este real decreto. Entre ellos se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados o el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales.

Este real decreto es de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, según definición del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, y sean medicamentos en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

Artículo 2 Definiciones

A los efectos de este real decreto se entenderá por:

1. Medicamentos de terapia avanzada: cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

a) Medicamento de terapia génica, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

b) Medicamento de terapia celular somática, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

c) Producto de ingeniería tisular, tal como se define en el artículo 2.1.b) del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

d) Medicamento combinado de terapia avanzada, tal como lo define el artículo 2.1.d) del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

2. Medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado: aquellos medicamentos de terapia avanzada para los que se demuestre que se han estado utilizando de un modo regular en una institución hospitalaria concreta antes de la entrada en vigor de este real decreto. Este uso no se refiere a su utilización en un ensayo clínico o en un uso compasivo.

Artículo 3 Carácter de la autorización de uso

deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;

e) descripción del modo de fabricación, incluso aunque el proceso de fabricación pueda realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, en cuyo caso, además se deberá informar de la existencia de acuerdos legales entre la institución hospitalaria solicitante de la autorización y las entidades fabricantes;

f) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;

g) posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto;

h) indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente;

i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;

j) resultado de las pruebas:

1.º Farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas).

2.º Preclínicas (toxicológicas y farmacológicas).

3.º Clínicas.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos, que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización. Estos informes han de ser elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias, avaladas en un currículum que se acompañará al informe;

k) una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y, cuando corresponda, del plan de gestión de riesgos que el solicitante vaya a crear;

l) una declaración del solicitante según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los principios éticos y normas de buena práctica clínica previstos en

o en otra entidad, de acuerdo con lo previsto en el artículo 5.1.e). En cualquier caso, el fabricante deberá cumplir las exigencias generales que se establecen para dichos establecimientos en la fabricación de medicamentos.

Artículo 7 Identificación del medicamento, garantías de información y material de acondicionamiento

1. El nombre del medicamento deberá incluir, de forma general, la identificación del producto junto al nombre de la institución hospitalaria titular.

2. El material de acondicionamiento se atenderá a lo establecido en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, salvo en aquellos aspectos que sean aceptados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, durante el proceso de autorización y que hayan sido excluidos con el soporte de un análisis de riesgo que realizará y presentará el solicitante, y que tendrá que ser aprobado por la AEMPS.

3. Todo medicamento de terapia avanzada, incluidos aquellos de uso consolidado, irá acompañado de la suficiente información dirigida al paciente o usuario. Dicha información formará parte de la autorización de uso y deberá ser legible y clara, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica. Esta información se podrá adaptar a las particularidades que concurren en un tratamiento específico con medicamentos de terapia avanzada.

Como norma general, el documento de información destinado al paciente deberá formar parte de las hojas de consentimiento informado que cada institución hospitalaria tenga homologadas por sus respectivos Comités de Ética Asistencial para cada uno de los procedimientos en los que se administre un medicamento de terapia avanzada.

Artículo 8 Cumplimiento de Normas de correcta fabricación

La fabricación de los medicamentos para los que se solicita la autorización de uso deberá cumplir con los aspectos de Normas de Correcta Fabricación (NCF) en lo que les sea de aplicación siguiendo las instrucciones que a tal efecto sean dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con el estado del conocimiento científico en la materia.

Artículo 9 Procedimiento de autorización

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de diez días naturales desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento

3. La autorización se entenderá renovada si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no emite objeciones en el plazo de 30 días naturales desde la presentación de la solicitud mencionada en el apartado anterior. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá una notificación que acredite la renovación.

4. Las renovaciones de la autorización tendrán una validez de cinco años.

5. La autorización quedará extinguida si no se presenta la solicitud de renovación dentro del plazo establecido en el apartado 2.

CAPÍTULO III. Seguimiento de la autorización

Artículo 11 Trazabilidad

1. El titular de la autorización de uso establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el almacenamiento, o cualquier actuación relativa a éstos y que permita así mismo la trazabilidad hasta el paciente, de acuerdo con lo establecido en el artículo 15 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

Con el fin de garantizar la trazabilidad de los medicamentos cuyo uso haya sido autorizado en virtud de este real decreto, se estará a lo dispuesto en el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, y en su caso, en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

2. La institución hospitalaria deberá conservar los datos para garantizar la trazabilidad del medicamento durante al menos 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

En el supuesto de que la citada institución hospitalaria cesara en su actividad, estos datos de trazabilidad se transferirán a la institución hospitalaria que mantenga la actividad o, en el caso de que no exista entidad jurídica que mantenga la misma, los datos se transferirán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a la Administración Sanitaria de la que dependiera la institución hospitalaria.

regulado en este real decreto, en especial en todo lo referente a la calidad, eficacia, seguridad, trazabilidad, identificación e información del medicamento de terapia avanzada.

Disposición adicional única Ciudades de Ceuta y Melilla

Las referencias hechas a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas se entenderán realizadas también a las Ciudades de Ceuta y Melilla, en el marco de sus competencias.

Disposición transitoria única Plazo para la adaptación de los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado

1. Los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado podrán provisionalmente mantener su uso, siempre que en el plazo de cuatro meses a partir de la entrada en vigor de este real decreto, los responsables de los mismos presenten una comunicación de la intención de presentar una solicitud de autorización de uso de medicamentos ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo regulado en este real decreto. Para ello se utilizará un formulario que contendrá la información que se recoge en el anexo.

2. Los medicamentos de terapia avanzada acogidos a la presente disposición transitoria cuyos responsables no hayan presentado el formulario con la información contenida en el anexo ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de cuatro meses desde la entrada en vigor de este real decreto, no podrán ser usados a partir de dicha fecha, salvo cuando estén siendo utilizados en el contexto de ensayos clínicos que cuenten con la correspondiente autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fijará un calendario para que los responsables de los medicamentos acogidos a la presente disposición transitoria presenten la solicitud de autorización con la documentación correspondiente. No obstante, esta presentación no se podrá exigir antes de transcurridos dos meses desde la comunicación ni podrá ser realizada una vez transcurridos seis meses desde la misma.

4. La documentación general de dichas solicitudes se atenderá a lo contemplado en el artículo 5.

DISPOSICIONES FINALES

Disposición final primera Título competencial

algunos factores de riesgo, por ejemplo hemoderivado, producto de origen biológico u otro.

7. Información sobre el proceso de obtención, producción y administración, y en particular si se trata de una solicitud única o no similar a la autorizada para otra institución hospitalaria, o si es similar a otra ya autorizada para otra institución hospitalaria.

8. En el caso de tratarse de una solicitud para un medicamento de terapia avanzada similar a otro ya autorizado para otra institución hospitalaria, deberá explicarse cuál es la relación con éste.

9. En el caso de tratarse de una solicitud para un medicamento de terapia avanzada único o no similar al autorizado para otra institución hospitalaria, deberán identificarse las principales publicaciones del grupo que la sustenta.

10. Instalación donde se produce el medicamento, incluyendo entidad, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.

11. Responsable de la instalación donde se produce el medicamento, incluyendo nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.

12. Información sobre la inspección de la instalación de fabricación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, incluyendo la fecha de inspección y su resultado.

13. Documentos anexos, como la certificación de Normas de Correcta Fabricación (NCF), publicaciones y otros.

14. En el caso de utilización de un producto sanitario se deberá identificar el mismo de un modo preciso.