

I. DISPOSICIONS GENERALS

MINISTERI DE SANITAT, SERVEIS SOCIALS I IGUALTAT

6277 *Reial decret 477/2014, de 13 de juny, pel qual es regula l'autorització de medicaments de teràpia avançada de fabricació no industrial.*

El Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada i pel qual es modifiquen la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) núm. 726/2004, defineix com a «medicament de teràpia avançada» els medicaments de teràpia gènica, els medicaments de teràpia cel·lular somàtica, els productes d'enginyeria tissular i els medicaments combinats de teràpia avançada.

Per la seva banda, la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, per la qual s'incorporen a l'ordenament jurídic nacional les disposicions de la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, defineix «medicament d'ús humà» com a: «tota substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats per al tractament o la prevenció de malalties en éssers humans o que pugui fer-se servir en éssers humans o administrar-se a éssers humans amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic».

De la mateixa manera com succeeix amb altres medicaments com ara les fórmules magistrals o els radiofàrmacs, s'ha considerat que els medicaments de teràpia avançada de fabricació no industrial han de disposar d'un procediment específic d'autorització que s'adapti a les seves especials característiques de producció i aplicació sense oblidar la naturalesa específica dels medicaments de teràpia avançada i sense detriment de les garanties de qualitat, seguretat, eficàcia, identificació i informació. Aquesta regulació afecta un nombre reduït de medicaments, i no afecta la regulació dels assajos clínics, que es regeix per la seva pròpia normativa i està oberta als canvis que el progrés del coneixement científic imposi sobre aquest tipus de productes.

Sobre això, el Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, va modificar l'article 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, i hi va afegir el punt 7, per excloure del seu àmbit d'aplicació els medicaments de teràpia avançada preparats ocasionalment, d'acord amb les normes de qualitat específiques, i utilitzats en un mateix Estat membre, en una institució hospitalària i sota la responsabilitat professional exclusiva d'un metge col·legiat, amb la finalitat de complir una prescripció facultativa individual d'un producte fet a mida destinat a un sol pacient. Aquest tipus de medicaments queda subjecte a l'autorització per les autoritats competents de l'Estat membre, les quals s'han d'assegurar que la traçabilitat nacional i els requisits de farmacovigilància, així com les normes de qualitat específiques aplicables, són equivalents als previstos a escala comunitària respecte als medicaments de teràpia avançada per als quals es requereix una autorització de conformitat amb el Reglament núm. 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i el control dels medicaments d'ús humà i veterinari i pel qual es crea l'Agència Europea de Medicaments.

Al seu torn, la Llei 29/2006, de 26 de juliol, a l'article 47, va establir la necessitat d'un desplegament reglamentari per a l'aplicació d'aquesta Llei als medicaments de teràpia avançada quan, tot i que hi concorren les característiques i condicions que estableixen les definicions de «medicament de teràpia gènica» o de «medicament de teràpia cel·lular somàtica», no s'hagin fabricat industrialment.

Amb posterioritat, el Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, va desplegar els procediments d'autorització de medicaments, i va excloure del seu àmbit d'aplicació: «Els medicaments de teràpia avançada que recull l'article 47 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, tal com els defineix el punt 7 de l'article 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà».

Recentment s'ha aprovat la Directiva 2009/120/CE de la Comissió de 14 de setembre de 2009, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, pel que fa als medicaments de teràpia avançada, substituint per un altre el text de la part IV de l'annex I de la Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, creant requisits específics i modificant la definició del medicament de teràpia gènica i el de teràpia cel·lular somàtica, i establint els requisits científics i tècnics detallats per als productes d'enginyeria tissular, així com per als medicaments de teràpia avançada que continguin productes sanitaris i per als medicaments combinats de teràpia avançada. Aquesta Directiva es va incorporar a l'ordenament jurídic nacional a través de l'Ordre SAS/1144/2010, de 3 de maig, per la qual es modifica l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, pel que fa als medicaments de teràpia avançada, actualitzant la part IV de l'annex I del Reial decret esmentat.

Així, la teràpia gènica i la teràpia cel·lular somàtica queden definides d'acord amb la Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, després de l'actualització feta per la Directiva 2009/120/CE de la Comissió de 14 de setembre de 2009, al seu torn l'enginyeria de teixits i els medicaments combinats de teràpies avançades queden definits en aquesta mateixa Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, després de la modificació feta en la seva redacció pel Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007.

Així mateix, la Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, segons la redacció que en fa el Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, lliga el concepte de medicament per a l'enginyeria de teixits amb la no-utilització de les cèl·lules per a la mateixa funció o funcions essencials en el receptor i en el donant, a més de la submissió de les cèl·lules a manipulació substancial. Les manipulacions que es consideren no substancials han estat objecte d'enumeració explícita a l'annex I del Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007. La Directiva 2009/120/CE abans esmentada amplia aquest concepte de regular com a medicament la utilització de cèl·lules en funció no similar, a la teràpia cel·lular somàtica. Tot això s'ha incorporat al Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, a través de la modificació feta al seu annex I per l'Ordre SAS/1144/2010, de 3 de maig.

Fins a arribar a l'actual normativa europea i espanyola, la regulació d'aquests productes ha estat canviant, la consideració d'alguns d'aquests com a medicaments s'ha modificat al llarg del temps i la clàusula d'exclusió per a medicaments de fabricació no industrial s'ha definit també de manera diferent. Amb l'actual normativa europea i espanyola s'ha produït, en aquest àmbit, la consolidació de les definicions i els procediments de les regulacions recents i aquesta situació d'estabilitat actual permet una aproximació reguladora que defineixi les normes per a l'autorització d'aquests productes.

Alguns d'aquests productes, que en el seu moment no es van considerar medicaments, estan en situació d'ús en la pràctica en algunes institucions hospitalàries, i, d'acord amb les noves regulacions abans esmentades, han d'obtenir una autorització per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris d'acord amb el que estableix la disposició transitòria única d'aquest Reial decret. Entre aquests hi ha el trasplantament

autòleg de condròcits, l'implant de queratòcits per a tractament de cremats o el tractament de lesions corneals amb cèl·lules troncales limboconeals.

En virtut de tot això, aquest Reial decret té com a objecte regular els requisits i les garanties que han de complir els medicaments de teràpia avançada de fabricació no industrial per obtenir l'autorització d'ús corresponent per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, així com establir els requisits de traçabilitat i de farmacovigilància d'aquests medicaments un cop autoritzats.

Al seu torn, es procedeix a regular l'aplicació d'aquest Reial decret a les autoritzacions especials, concedides per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb caràcter excepcional, d'acord amb el que preveu l'article 24 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, per a ús d'un pacient individual sota prescripció d'un facultatiu acreditat i sota la seva responsabilitat directa.

Aquest Reial decret té caràcter de legislació de productes farmacèutics als efectes que preveu l'article 149.1.16a de la Constitució i s'adopta en desplegament de l'article 47, apartat 3, i de la disposició final cinquena de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

Finalment, en el procés d'elaboració d'aquest Reial decret s'han consultat, entre d'altres, les comunitats autònomes, les ciutats de Ceuta i Melilla, el Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut i el seu Comitè Consultiu, l'Agència Espanyola de Protecció de Dades, així com els sectors afectats.

En virtut d'això, a proposta de la ministra de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat, amb l'aprovació prèvia del ministre d'Hisenda i Administracions Públiques, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 13 de juny de 2014,

DISPOSO:

CAPÍTOL I

Disposicions generals

Article 1. *Objecte i àmbit d'aplicació.*

En aplicació del que disposa l'article 47.3 de la Llei 29/2006, 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, aquest Reial decret estableix els requisits i les garanties de qualitat, seguretat i eficàcia que han de complir els medicaments de teràpia avançada i fabricació no industrial exclosos de la regulació del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, perquè se'n pugui autoritzar l'ús.

Aquest Reial decret és aplicable als medicaments de teràpia avançada d'ús humà que són preparats ocasionalment, d'acord amb les normes de qualitat específiques, i utilitzats a Espanya, en una institució hospitalària i sota la responsabilitat professional exclusiva d'un metge col·legiat, amb la finalitat de complir una prescripció facultativa individual d'un producte fet a mida destinat a un sol pacient, segons la definició del Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada i pel qual es modifiquen la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) núm. 726/2004, i siguin medicaments en fase d'investigació clínica o siguin medicaments que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris consideri que satisfan les garanties de qualitat, seguretat, eficàcia, identificació i informació.

Article 2. *Definicions.*

Als efectes d'aquest Reial decret, s'entén per:

1. Medicaments de teràpia avançada: qualsevol dels medicaments per a ús humà següents:

- a) Medicament de teràpia gènica, tal com el defineix l'annex I, part IV, del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre.
- b) Medicament de teràpia cel·lular somàtica, tal com el defineix l'annex I, part IV, del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre.
- c) Producte d'enginyeria tissular, tal com el defineix l'article 2.1.b) del Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007.
- d) Medicament combinat de teràpia avançada, tal com el defineix l'article 2.1.d) del Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007.

2. Medicaments de teràpia avançada d'ús consolidat: els medicaments de teràpia avançada per als quals es demostrï que s'han estat utilitzant d'una manera regular en una institució hospitalària concreta abans de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret. Aquest ús no es refereix a la seva utilització en un assaig clínic o en un ús compassiu.

Article 3. *Caràcter de l'autorització d'ús.*

1. L'autorització d'ús obtinguda segons el que disposa aquest Reial decret permet la utilització del medicament en l'àmbit i amb les condicions que s'especifiquin en la mateixa autorització, la qual acredita, així mateix, que el medicament autoritzat satisfà les garanties exigibles pel que fa a la seva qualitat, seguretat, eficàcia, identificació i informació, tal com estableix l'article 3.2.a) del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre.

2. Aquest medicament no es pot utilitzar fora del marc de la institució hospitalària que n'hagi obtingut l'autorització d'ús, ni es pot exportar.

3. L'autorització d'ús no pot ser alienada.

4. Les autoritzacions concedides han de constar en una base de dades de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris accessible a les comunitats autònomes, a les mutualitats de funcionaris i al públic en general.

CAPÍTOL II

Autorització d'ús de medicaments de teràpia avançada

Article 4. *Requisits del sol·licitant d'una autorització d'ús.*

El sol·licitant de l'autorització d'ús ha de ser el director gerent, o homòleg a aquest, de la institució hospitalària en la qual s'utilitzi el medicament o, si s'escau, la persona en qui aquest delegui. Aquest ha d'actuar com a responsable del producte, encara que el titular de l'autorització d'ús del medicament ha de ser la institució hospitalària.

Article 5. *Sol·licituds d'autorització d'ús.*

1. La sol·licitud ha de comprendre les dades i els documents següents:

- a) nom o raó social i domicili o seu social del sol·licitant i, si s'escau, del fabricant, DNI/NIE o CIF;
- b) nom del medicament;
- c) composició qualitativa i quantitativa de tots els components del medicament, incloent-hi la de la seva denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut, i la seva equivalència amb la denominació oficial espanyola (DOE), quan la tingui, o la menció de la denominació química pertinent en absència de les anteriors;

d) avaluació del risc que el medicament podria representar per al medi ambient. Aquest impacte s'ha d'estudiar i s'han de preveure, cas per cas, les disposicions particulars destinades a limitar-lo;

e) descripció de la forma de fabricació, fins i tot encara que el procés de fabricació es pugui dur a terme en una altra institució hospitalària o en una altra entitat, cas en què, a més, s'ha d'informar de l'existència d'acords legals entre la institució hospitalària sol·licitant de l'autorització i les entitats fabricants;

f) indicacions terapèutiques, contraindicacions i reaccions adverses;

g) posologia, forma farmacèutica, forma i via d'administració i període o termini de validesa previst;

h) indicacions sobre les mesures de precaució i de seguretat que s'han d'adoptar quan s'emmagatzemi el medicament, s'administri als pacients i se n'eliminin els productes residuals, juntament amb la indicació de qualsevol risc potencial que el medicament pugui presentar per al medi ambient;

i) descripció dels mètodes de control utilitzats pel fabricant;

j) resultat de les proves:

1r Farmacèutiques (físicoquímiques, biològiques o microbiològiques).

2n Preclíniques (toxicològiques i farmacològiques).

3r Clíniques.

Els documents i la informació relatius als resultats de les proves farmacèutiques, preclíniques i clíniques s'han d'acompanyar amb resums detallats i informes d'experts, que han de formar part de la sol·licitud corresponent i han de quedar integrats en l'expedient d'autorització. Aquests informes els han d'elaborar i signar persones que tinguin les qualificacions tècniques i professionals necessàries, avalades en un currículum que s'ha d'adjuntar a l'informe;

k) una descripció detallada dels sistemes de farmacovigilància i, quan correspongui, del pla de gestió de riscos que el sol·licitant hagi de crear;

l) una declaració del sol·licitant segons la qual els assajos clínics portats a terme fora de la Unió Europea compleixen els principis ètics i les normes de bona pràctica clínica que preveu la normativa vigent per la qual es regulen els assajos clínics amb medicaments;

m) fitxa tècnica o resum de les característiques del producte d'acord amb l'annex II del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, una maqueta del disseny i contingut de l'embalatge exterior i del condicionament primari, així com el prospecte d'acord amb la normativa referent a això, als efectes de garantir la comprensió adequada pels ciutadans;

n) document acreditatiu del fet que el fabricant està autoritzat per fabricar medicaments;

ñ) document acreditatiu del fet que el sol·licitant disposa d'una persona qualificada responsable de la farmacovigilància, així com de la infraestructura necessària a Espanya per informar sobre qualsevol reacció adversa que se sospiti o que es produeixi a Espanya, o a un tercer país.

2. Les sol·licituds d'autorització d'ús s'han de presentar a qualsevol dels llocs que preveu l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, adreçades a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Així mateix i de conformitat amb el que preveu la Llei 11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics, les sol·licituds es poden presentar per via o mitjans electrònics.

3. El model de sol·licitud s'ha d'ajustar al que en cada moment estableixi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Aquest model es pot obtenir a través de la pàgina web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. La sol·licitud s'ha de presentar en castellà. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot admetre que una o diverses parts de la documentació científicotècnica es puguin presentar en un altre idioma.

5. Les sol·licituds d'autorització d'ús de medicaments de teràpia avançada regides per aquest Reial decret estan exemptes del pagament de taxes d'acord amb el que preveu l'article 109.3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

Article 6. Documentació sobre la fabricació del medicament.

L'obtenció de les cèl·lules i la seva administració en la institució hospitalària titular de l'autorització d'ús del medicament s'ha de descriure en la sol·licitud d'autorització d'ús, fins i tot encara que el procés de fabricació es pugui dur a terme en una altra institució hospitalària o en una altra entitat, d'acord amb el que preveu l'article 5.1.e). En tot cas, el fabricant ha de complir les exigències generals que s'estableixen per a aquests establiments en la fabricació de medicaments.

Article 7. Identificació del medicament, garanties d'informació i material de condicionament.

1. El nom del medicament ha d'incloure, de manera general, la identificació del producte juntament amb el nom de la institució hospitalària titular.

2. El material de condicionament s'ha d'atènyer al que estableix el Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, excepte en els aspectes que accepti l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, durant el procés d'autorització i que s'hagin exclòs amb el suport d'una anàlisi de risc que ha de dur a terme i presentar el sol·licitant, i que ha d'aprovar l'AEMPS.

3. Tots els medicaments de teràpia avançada, inclosos els d'ús consolidat, han d'anar acompanyats amb la informació suficient adreçada al pacient o usuari. Aquesta informació ha de formar part de l'autorització d'ús i ha de ser llegible i clara, i ha d'assegurar la seva comprensió pel pacient i reduir al mínim els termes de naturalesa tècnica. Aquesta informació es pot adaptar a les particularitats que concorrin en un tractament específic amb medicaments de teràpia avançada.

Com a norma general, el document d'informació destinat al pacient ha de formar part dels fulls de consentiment informat que cada institució hospitalària tingui homologats pels seus comitès d'ètica assistencial respectius per a cadascun dels procediments en els quals s'administri un medicament de teràpia avançada.

Article 8. Compliment de les Normes de correcta fabricació.

La fabricació dels medicaments per als quals se sol·licita l'autorització d'ús ha de complir els aspectes de les Normes de correcta fabricació (NCF) en el que els sigui aplicable seguint les instruccions que a aquest efecte dicti l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris d'acord amb l'estat del coneixement científic en la matèria.

Article 9. Procediment d'autorització.

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en el termini de deu dies naturals des de la presentació de la sol·licitud, ha de verificar que aquesta reuneix els requisits previstos, i n'ha de notificar al sol·licitant l'admissió a tràmit amb la indicació del procediment aplicable i la identificació de l'expedient, així com del termini per a la notificació de la resolució.

2. En cas que la sol·licitud no reuneixi els requisits establerts, s'ha de requerir al sol·licitant que repari les deficiències en el termini màxim de deu dies, amb la indicació que si no ho fa s'arxivarà la seva sol·licitud d'acord amb el que disposa l'article 71.1 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, prèvia resolució en què es declari la circumstància esmentada, amb indicació dels fets produïts i les normes aplicables.

3. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment d'autorització de medicaments de teràpia avançada i fabricació no industrial és de 210 dies naturals,

que es comencen a computar a partir de l'endemà de la data de presentació d'una sol·licitud vàlida.

4. Finalitzada la instrucció del procediment, la persona titular de la Direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de dictar una resolució motivada que s'ha de notificar a l'interessat. Aquesta resolució posa fi a la via administrativa, per la qual cosa l'interessat pot interposar un recurs potestatiu de reposició d'acord amb el que estableixen els articles 116 i 117 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, o un contenciós administratiu, de conformitat amb la Llei 29/1998, de 13 de juliol, de la jurisdicció contenciosa administrativa.

5. Transcorregut el termini màxim per a la resolució del procediment, sense que aquesta s'hagi notificat, el sol·licitant pot entendre desestimada la seva sol·licitud.

6. El contingut de la resolució d'autorització d'ús ha de contenir la informació que sigui adequada al tipus de medicament i que ha de valorar durant el procés d'avaluació l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Article 10. *Validesa i renovació de l'autorització.*

1. L'autorització té una validesa inicial de tres anys i es pot renovar periòdicament.

2. El procediment de renovació s'inicia a instància del titular de l'autorització presentant, d'acord amb el que preveu l'article 5.2, davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris un compromís de continuació de l'activitat acompanyat amb la documentació que esmenten els articles 12 i 13. La presentació d'aquest compromís ha de tenir lloc entre 60 i 30 dies abans que transcorrin tres anys des que es va autoritzar l'ús del producte.

3. L'autorització s'entén renovada si l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no hi emet objeccions en el termini de 30 dies naturals des de la presentació de la sol·licitud esmentada a l'apartat anterior. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre una notificació que acrediti la renovació.

4. Les renovacions de l'autorització tenen una validesa de cinc anys.

5. L'autorització queda extingida si no es presenta la sol·licitud de renovació dins del termini que estableix l'apartat 2.

CAPÍTOL III

Seguiment de l'autorització

Article 11. *Traçabilitat.*

1. El titular de l'autorització d'ús ha d'establir i mantenir un sistema que permeti la traçabilitat de cada producte i de les seves matèries primeres, incloses totes les substàncies que entrin en contacte amb els teixits o les cèl·lules que contingui, al llarg del proveïment, la fabricació, l'emmagatzematge, o qualsevol actuació relativa a aquests i que permeti així mateix la traçabilitat fins al pacient, d'acord amb el que estableix l'article 15 del Reglament (CE) núm. 1394/2007, del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007.

Amb la finalitat de garantir la traçabilitat dels medicaments l'ús dels quals s'hagi autoritzat en virtut d'aquest Reial decret, cal atènyer-se al que disposen el Reial decret 1301/2006, de 10 de novembre, pel qual s'estableixen les normes de qualitat i seguretat per a la donació, l'obtenció, l'avaluació, el processament, la preservació, l'emmagatzematge i la distribució de cèl·lules i teixits humans i s'aproven les normes de coordinació i funcionament per a l'ús en éssers humans, i si s'escau, el Reial decret 1088/2005, de 16 de setembre, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i les condicions mínimes de l'hemodonació i dels centres i serveis de transfusió.

2. La institució hospitalària ha de conservar les dades per garantir la traçabilitat del medicament com a mínim durant 30 anys després de la data de caducitat del producte.

En el cas que la institució hospitalària esmentada cessi en la seva activitat, aquestes dades de traçabilitat s'han de transferir a la institució hospitalària que mantingui l'activitat o, en cas que no hi hagi entitat jurídica que la mantingui, les dades s'han de transferir a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i a l'administració sanitària de la qual depengui la institució hospitalària.

Article 12. *Farmacovigilància.*

1. La responsabilitat de la farmacovigilància és de la institució hospitalària titular de l'autorització d'ús, i aquesta ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, així com als òrgans competents en matèria de farmacovigilància de la comunitat autònoma on tingui la seva seu, el nom del responsable d'aquesta activitat.

2. La institució hospitalària titular de l'autorització d'ús ha de disposar d'un sistema per recopilar, tractar i avaluar la informació sobre totes les sospites de reaccions adverses, que s'han de comunicar al més ràpidament possible al centre autonòmic de farmacovigilància corresponent al seu àmbit assistencial, mitjançant qualsevol de les vies que aquest posi a la seva disposició.

3. Així mateix s'han de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris els informes periòdics de seguretat requerits, d'acord amb el que estableix l'article 10 del Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar en qualsevol moment un pla de gestió de riscos. El pla de gestió de riscos és el conjunt d'activitats i intervencions de farmacovigilància dirigides a determinar, caracteritzar, prevenir, o reduir al mínim els riscos relatius a un medicament inclosa l'efectivitat de les activitats i intervencions esmentades.

Article 13. *Informe anual.*

Els titulars d'aquests medicaments han de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris un informe anual en el qual ha de constar el nombre d'exemplars i, si s'escau, de lots de cadascun dels medicaments de teràpia avançada dels quals són titulars. L'informe anual s'ha de presentar transcorregut un any des de la data corresponent a la resolució d'autorització d'ús. Així mateix han de comunicar a l'informe els incidents de producció que es puguin haver esdevingut durant aquest període.

Article 14. *Situacions excepcionals.*

En situacions excepcionals es pot autoritzar l'ús del medicament per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, quan es consideri necessari per atendre requeriments especials, i s'ha de destinar per a ús d'un pacient individual per prescripció d'un facultatiu acreditat i sota la seva responsabilitat directa, d'acord amb el que preveu l'article 24 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol. En aquests casos s'ha de vetllar pel compliment del que regula aquest Reial decret, en especial pel que fa a la qualitat, eficàcia, seguretat, traçabilitat, identificació i informació del medicament de teràpia avançada.

Disposició addicional única. *Ciutats de Ceuta i Melilla.*

Les referències fetes als òrgans competents en matèria de farmacovigilància de les comunitats autònomes s'entenen fetes també a les ciutats de Ceuta i Melilla, en el marc de les seves competències.

Disposició transitòria única. *Termini per a l'adaptació dels medicaments de teràpia avançada d'ús consolidat.*

1. Els medicaments de teràpia avançada d'ús consolidat poden mantenir provisionalment el seu ús, sempre que en el termini de quatre mesos a partir de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, els seus responsables presentin una comunicació de la intenció de presentar una sol·licitud d'autorització d'ús de medicaments davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris d'acord amb el que regula aquest Reial decret. Per a això s'ha d'utilitzar un formulari que ha de contenir la informació que recull l'annex.

2. Els medicaments de teràpia avançada acollits a la present disposició transitòria els responsables dels quals no hagin presentat el formulari amb la informació que conté l'annex davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en el termini de quatre mesos des de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret no es poden utilitzar a partir de la data esmentada, excepte quan s'estiguin utilitzant en el context d'assajos clínics que tinguin l'autorització corresponent de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de fixar un calendari perquè els responsables dels medicaments acollits a la present disposició transitòria presentin la sol·licitud d'autorització amb la documentació corresponent. No obstant això, aquesta presentació no es pot exigir abans que hagin transcorregut dos mesos des de la comunicació ni es pot portar a terme un cop transcorreguts sis mesos des d'aquesta.

4. La documentació general de les sol·licituds esmentades s'ha d'atènyer al que preveu l'article 5.

Disposició final primera. *Títol competencial.*

Aquest Reial decret es dicta a l'empara del que disposa l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, que atribueix a l'Estat competència exclusiva en matèria de legislació sobre productes farmacèutics.

Disposició final segona. *Règim supletori.*

En el que no preveu aquest Reial decret s'ha d'aplicar el que disposen la Llei 29/2006, de 26 de juliol, el Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, i la normativa vigent en matèria de farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

Disposició final tercera. *Facultat de desplegament.*

Es faculta la persona titular del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat per dictar les disposicions necessàries per a l'aplicació i el desplegament d'aquest Reial decret, així com per actualitzar-ne l'annex a mesura que avancin els coneixements científics i tècnics d'acord amb les orientacions i directrius de la Unió Europea.

Disposició final quarta. *Entrada en vigor.*

Aquest Reial decret entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 13 de juny de 2014.

JUAN CARLOS R.

La ministra de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat,
ANA MATO ADROVER

ANNEX

Informació requerida en la comunicació de la intenció de presentar una sol·licitud d'autorització d'ús per a «medicaments de teràpia avançada d'ús consolidat»

1. Dades del sol·licitant, incloent-hi nom del titular, entitat, persona física responsable, adreça postal, telèfon i adreça de correu electrònic.
2. Nom de la teràpia avançada.
3. Tipus de teràpia avançada (medicament de teràpia cel·lular somàtica, medicament de teràpia gènica, medicament d'enginyeria de teixits o medicament combinat de teràpia avançada).
4. Malaltia o malalties tractades, amb la llista de totes les indicacions per a les quals es pretén obtenir una autorització d'ús.
5. Descripció del procés de fabricació, en què es descriguin breument els elements clau del procés esmentat.
6. Informació sobre situacions de risc especial, si el sol·licitant considera que algun dels reactius pot tenir alguns factors de risc, per exemple hemoderivat, producte d'origen biològic o un altre.
7. Informació sobre el procés d'obtenció, producció i administració, i en particular si es tracta d'una sol·licitud única o no similar a l'autoritzada per a una altra institució hospitalària, o si és similar a una altra ja autoritzada per a una altra institució hospitalària.
8. En el cas que es tracti d'una sol·licitud per a un medicament de teràpia avançada similar a un altre ja autoritzat per a una altra institució hospitalària, s'ha d'explicar quina és la relació amb aquest.
9. En el cas que es tracti d'una sol·licitud per a un medicament de teràpia avançada únic o no similar a l'autoritzat per a una altra institució hospitalària, s'han d'identificar les publicacions principals del grup que la sustenta.
10. Instal·lació on es produeix el medicament, incloent-hi entitat, adreça postal, telèfon i adreça de correu electrònic.
11. Responsable de la instal·lació on es produeix el medicament, incloent-hi nom, adreça postal, telèfon i adreça de correu electrònic.
12. Informació sobre la inspecció de la instal·lació de fabricació per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, incloent-hi la data d'inspecció i el seu resultat.
13. Documents annexos, com el certificat de les Normes de correcta fabricació (NCF), publicacions i d'altres.
14. En el cas d'utilització d'un producte sanitari, aquest s'ha d'identificar d'una manera precisa.