TEMA 5. AUTORITZACIÓ I REGISTRE

Legislació i Deontologia Farmacèutica

1. El medicament.
2. Autorització de medicaments
    1. Garanties exigibles per a l'autorització de medicaments
    2. Procediment d'autorització.
3. Registre del medicament.
4. Finançament del medicament.
5. Preu dels medicaments
    1. Fixació del preu.
    2. Revisió del preu.
    3. El sistema de preus de referència
6. Modificacions en l'autorització i obligacions del titular.
    1. Obligacions del titular de l'autorització.
    2. Modificacions de les condicions d'autorització del medicament.
7. Procediments de registre comunitari (Unió Europea)
    1. Procediment d'autorització.
    7.2 Procediment centralitzat
        7.2.2. Comunicació de reaccions adverses
    3. Procediment de reconeixement mutu
    4. Procediment descentralitzat
    5. Discrepància en les decisions i procediment d'arbitratge.
    6. Autorització condicional

1. **El medicament. Concepte i tipus (art. 2 RDLEG 1/2015)**

Medicaments reconeguts legalment (art. 8)

- **Medicaments d'ús humà i veterinari elaborats industrialment**
- **Medicaments en investigació**
- **Fórmules magistrals**
- **Preparats oficinals**
- **Medicaments especials**

Medicaments especials

- Medicaments biològics: vacunes, toxines, sèrums, al·lergògens, medicaments d'origen humà i medicaments de teràpia avançada (teràpia genètica, teràpia cel·lular somàtica i enginyeria de teixits)
- Radiofàrmacs
- Medicaments homeopàtics
- Gasos medicinals
- Medicaments de plantes medicinals
- Medicaments amb substàncies psicoactives amb potencial addictiu

- Prohibits remeis secrets
- Les característiques i les propietats dels medicaments són d'obligada declaració
- Tenen tractament legal de medicament totes les substàncies autoritzades
- La condició de medicament l'atorga l'AEMPS o l'EMA

2. Autorització de medicaments

RDLEG 1/2015

RD 1345/2007,

modificat pel RD 686/2013, RD 1091/2010 i RD 717/2019,). Regula el procediment d'autorització, registre i dispensació dels medicaments fabricats industrialment

Art. 9 (RDLEG 1/2015)

- Cap medicament Industrial es pot posar en venda sense l'autorització de l'AEMPS i el Registre de Medicaments (o sense l'autorització de l'EMA).
- Totes les característiques del medicament (dosi, forma farmacèutica, via d'administració…) han d'aprovar-se i autoritzar-se. Per tant, qualsevol modificació sobre les característiques ha de ser aprovada i registrada.
- L'AEMPS és qui incorpora el medicament (després d'autoritzar-lo) al Registre de Medicaments d'acord amb el Reglament (CE) núm. 726/2004/ CE.
- Les transmissions o extincions han de constar en el Registre de Medicaments.

2.1. Garanties exigibles per a l'autorització de medicaments

L'AEMPS atorga l'autorització a un medicament si satisfà les condicions següents:

(Art. 10 i s.) RDLEG 1/2015
Art. 14 RD 1345/2007

a) El medicament aconsegueix els requisits de **qualitat** establits, a més de tenir establida la composició (el Ministeri Sanitat pot exigir controls)

b) És **segur.** No té efectes tòxics ni indesitjables. Els titulars de l'autorització també n'han de fer una vigilància postcomercialització.

c) És **eficaç** en les indicacions terapèutiques per a les quals s'ofereix (estudis preclínics i clínics) i en les dosis formulades.

d) Està **identificat** correctament segons el DCI, i se li assigna un nom de fantasia (els genèrics han de tenir DCI i les sigles EFG). Posteriorment, el Ministeri de Sanitat li assigna el CN.

e) Subministra la **informació** de manera recisa (fitxa tècnica, prospecte i etiquetatge), i en format adequat (accessible i comprensible), en la llengua oficial de l'estat.

2.1. Garanties exigibles per a l'autorització de medicaments

- Avaluació de la relació benefici-risc (qualitat, seguretat i eficàcia)
- D'aplicació a les modificacions que hi haja en l'autorització.
- D'aplicació durant tota la vida del medicament.
- El titular o el fabricant ha de posseir tots els mitjans per a la fabricació correcta del medicament.

2.2. Procediment de l'autorització.

Art. 16 i s., RD 1345/2007
RD 686/2013

La sol·licitud és confidencial

- **Admissió a tràmit i validació de la sol·licitud (art. 16) ➡ 10 dies**
- **Avaluació de la documentació i assajos ➡ 210 dies**
- **Denegació de la sol·licitud ➡ 30 dies per a al·legacions.**
  - Relació benefici-risc no favorable
  - Eficàcia terapèutica no justificada
  - Medicament amb composició diferent de la declarada
  - Dades de la documentació errònies
- **Avaluació favorable ➡ Resolució de l'autorització.** ➡ **L'AEMPS ho comunica a l'EMA**
- **Document d'autorització.**

- Nom del medicament.
- Grup terapèutic
- Forma farmacèutica
- Via d'administració.
- Presentacions autoritzades
- Condicions de conservació i caducitat
- Condicions de prescripció i dispensació
- Nom i adreça del titular i del fabricant.
- Composició qualitativa i quantitativa completa

- Informe d'avaluació **PÚBLIC** per a consulta
- 5 anys d'autorització i després, indefinida

3. Registre del medicament

Una vegada autoritzat, s'inscriu en el Registre de Medicaments de l'AEMPS. Cada número de registre es refereix a una composició, una forma farmacèutica, una dosi i una presentació i cada presentació ha de tenir el seu CN.

4. Finançament del medicament (art. 92 RDLEG 1/2015)

És necessària una resolució expressa del Ministeri de Sanitat que establisca les condicions i el preu en l'SNS.

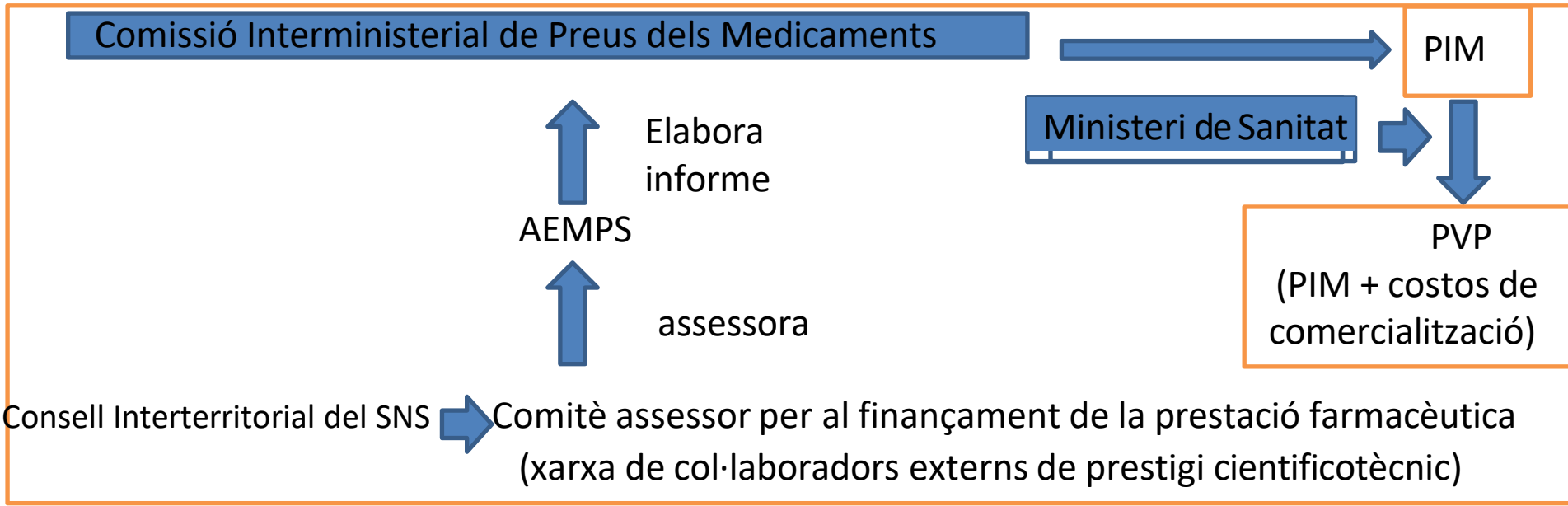
CRITERIS DE FINANÇAMENT

- Gravetat, durada i seqüeles de les patologies que tracta
- Necessitats específiques d'uns certs col·lectius
- Valor terapèutic i social del medicament i benefici clínic (relació cost-efectivitat)
- Racionalització de la despesa pública destinada a prestació farmacèutica i pressupost en l'SNS
- Existència d'alternatives terapèutiques per a les mateixes afeccions
- Grau d'innovació del medicament.

- Les CA **no** poden canviar aquest criteri de manera unilateral
- El Govern ha d'actualitzar periòdicament la relació de medicaments finançats
- En cap cas es poden finançar medicaments per a símptomes de gravetat menor i els que no responguen a la situació terapèutica actual i amb un balanç benefici risc desfavorable

5.1. Fixació del preu (art. 94 RDLEG 1/2015)

- Correspon al Govern establir criteris i procediments de fixació de preus industrials i de productes sanitaris inclosos en la prestació farmacèutica dispensats tant en OF com en àmbit hospitalari
- Correspon a la **Comissió Interministerial de Preus dels Medicaments del Ministeri de Sanitat** fixar el preu industrial màxim (PIM) a partir dels informes cost-efectivitat i d'impacte pressupostari
- El **Ministeri de Sanitat** estableix el PVP final
- Els preus dels medicaments no finançats són lliures, encara que s'han de notificar al Govern per a aprovar-se.



5.2. Revisió del preu (art. 96 RDLEG 1/2015)

- El preu es revisa per circumstàncies econòmiques, tècniques, sanitàries, etc. (Consell de Ministres)

- El medicament exclòs de finançament, però amb indicacions no excloses, també es revisa per a obtenir preus fixat

5.3. El sistema de preus de referència (Art. 98 RDLEG 1/2015)

Preu de referència → import màxim amb el qual es poden finançar les presentacions de medicaments incloses en cada un dels conjunts de referència que es determinen, sempre que es prescriguen amb càrrec a fons públics. Es calcula a partir del menor cost/tractament/ dia de les prestacions i es revisa anualment

Conjunt de referència → totes les presentacions de medicaments finançades amb el mateix principi actiu i idèntica via d'administració, entre les quals hi haja almenys un genèric (a excepció de medicament amb patent en vigor (<10 anys))

Dispensació de productes afectats pel sistema de referència:

- Si es prescriu un medicament que tinga un preu igual o inferior al de referència, només es pot substituir en casos de desproveïment.
- Si es prescriu un medicament que tinga un preu més alt al de referència, el farmacèutic l'ha de substituir pel de menor preu i idèntica composició.
- Si la prescripció es fa per principi actiu, s'ha de dispensar el de menor preu.

6. Modificacions en l'autorització i obligacions del titular.

RD 1345/2007 i modificada pel RD 1091/2010 (art. 62 i 63), pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment. També RD 686/2013 del 16 de setembre.

6.1. Obligacions del titular de l'autorització (art. 62 modificat)

1. **El titular de l'autorització està obligat a respectar les normes de farmacovigilància.**
2. **Ha d'observar i controlar les condicions en què es va concedir l'autorització, inclosos els procediments de fabricació i control.**
3. **Ha de tenir proveït el mercat dels medicaments autoritzats.**
4. **Ha de mantenir l'expedient actualitzat permanentment, i presentar informes periòdics de seguretat, informació al professional, fitxa tècnica, prospecte…**
5. **Ha de promoure l'ús racional del medicament i fer-ne públics els assajos clínics, siguen favorables o no.**
6. **Ha de col·laborar en programes de control i informar de retirades de lots, exposant-ne els motius.**
7. **Ha de participar en sistemes que garantisquen la recollida de residus de medicaments que es generen als domicilis.**

6.2. Modificacions de les condicions d'autorització d'un medicament (art. 63)

- Totes les modificacions en **qualsevol dels termes de l'autorització** han de comunicar-se a l'AEMPS.
- Reflectides en el Reglament (CE) 1234/2008 i adaptades per mitjà del RD 1091/2010

CLASSIFICACIÓ DE LES MODIFICACIONS

- **Importància menor de tipus IA**
- **Importància major de tipus II**
- **Importància menor de tipus IB**

CLASSIFICACIÓ DE LES MODIFICACIONS

Importància menor tipus IA

- Modificacions administratives (detalls d'identitat i contacte)
- Supressió de qualsevol lloc de fabricació de qualsevol substància o lloc de embalatge, etc.
- Canvis d'importància menor d'un procediment fisicoquímic si es demostra que és equivalent
- Canvis de les característiques de la substància activa o d'un excipient per a complir amb una actualització de la monografia corresponent (no hi ha canvis en les propietats específiques)
- Canvis del material d'envasament que no entra en contacte amb el producte acabat

CLASSIFICACIÓ DE LES MODIFICACIONS

Importància major de tipus II

- Modificacions relatives a l'addició d'una nova indicació terapèutica o en la modificació d'una existent
- Canvis significatius del resum de característiques del producte deguts a nous resultats qualitatius preclínics, clínics o de farmacovigilància
- Canvis que sobrepassen l'àmbit, els límits o els criteris de les especificacions aprovades
- Canvis substancials en el procés de fabricació, de formulació, d'especificacions, o de perfil d'impureses de la **substància activa** que puguen tenir repercussions en la qualitat, la seguretat o l'eficàcia.
- Canvis en el procés de fabricació i lloc de fixació de la substància activa d'un **medicament biològic**
- Canvis de la substància activa d'una **vacuna**

CLASSIFICACIÓ DE LES MODIFICACIONS

Importància menor de tipus IB

- Aquelles que no siguen una modificació d'importància menor de tipus IA, ni una modificació d'importància major de tipus II

tipus IA< tipus IB< tipus II

Modificació i resolució

- Temps de resolució d'una modificació:
  - Modificacions majors ➡ 60 dies
  - Modificacions menors ➡ 30 dies

- L'AEMPS notifica a l'Agència Europea de Medicaments les resolucions de modificacions que considere rellevants

6.3. Revocació o suspensió de l'autorització (art. 68 RD 686/2013)

- Medicament nociu
- No és terapèuticament eficaç
- Relació benefici-risc desfavorable
- No té la composició autoritzada o contravé les garanties de qualitat
- Dades de la documentació errònies
- Forma de fabricació diferent de la declarada.
- Causa de risc previsible
- Quan ho dicte la Comissió Europea

7. Procediments de registre comunitari (CE)

1. Procediment d'autorització.

Tots els procediments exigeixen al sol·licitant presentar una sol·licitud basada en un expedient idèntic en tots els estats membres anomenat "document tècnic comú" (DTC)

SOL·LICITUD AMB DOCUMENT TÈCNIC COMÚ (DTC)

1. Nom o raó social i domicili del responsable de l'autorització.
2. Denominació del medicament (DCI), composició quantitativa i qualitativa
3. Avaluació del risc per al medi ambient
4. Descripció de la forma de fabricació
5. Indicacions terapèutiques, contraindicacions i reaccions adverses
6. Posologia, forma farmacèutica, via d'administració i període de validesa
7. Indicació sobre les mesures de seguretat que s'adopten en l'emmagatzematge, en l'administració als pacients i en l'eliminació dels productes residuals
8. Descripció dels mètodes de control utilitzats pel fabricant.

SOL·LICITUD AMB DOCUMENT TÈCNIC COMÚ (DTC)

9. Resultats de les proves farmacèutiques (fisicoquímiques, biològiques o microbiològiques), preclíniques (toxicològiques i farmacològiques) i clíniques (documents acompanyats de resums detallats d'experts).
10. Descripció detallada dels sistemes de farmacovigilància i, quan corresponga, de gestió de riscos que el sol·licitant haja de crear.
11. Declaració segons la qual els assajos clínics duts a terme fora de la Unió Europea segueixen els requisits ètics que marca la Unió.
12. Resum de les característiques del producte, una maqueta de l'embalatge exterior, del condicionament primari i del prospecte.
13. Document d'autorització per a fabricar medicaments per part del fabricant.
14. Còpia de l'autorització de comercialització prèvia en un altre estat (si n'hi ha) i llista d'estats en els quals es pretén autoritzar.
15. Còpia de la designació com a medicament orfe per l'EMA.
16. Còpia que avale la qualificació del fabricant quant a infraestructures i personal per a informar de reaccions adverses.
17. Documents demostratius que compleixen les normes de medicaments que continguen organismes modificats genèticament.

Procediments de registre comunitari (CE)

Autorització en més d'un país membre

- **Centralitzat:** una única sol·licitud per a tots els països. Autoritzada per l'EMA. Obligatori per a uns certs medicaments
- **Reconeixement mutu:** el medicament ja està autoritzat en un estat i es pretén autoritzar-ho en més estats
- **Descentralitzat:** el medicament no disposa d'autorització en cap estat membre, i un estat hi actua com de referència

RD 1345/2007
Reglament (CE) 2309/93

7.2. Procediment centralitzat: una única sol·licitud per a tots els països

Obligatori per als medicaments especificats en l'Annex del Reglament (CE) 726/2004 :

- Medicaments d'ús humà desenvolupats per:
  - **ADN recombinant**
  - **mètodes d'hibridomes i d'anticòs monoclonal**
  - **Expressió controlada de codificació de gens**
- Medicaments de teràpia avançada
- Medicaments veterinaris potenciadors del creixement.
- Medicaments d'ús humà amb principis actius nous i les següents indicacions terapèutiques:
  - **sida**
  - **càncer**
  - **malalties neurodegeneratives**
  - **diabetis**
  - **malalties autoimmunes**
  - **malalties víriques**
- Medicaments orfes
- Medicaments amb components proteics obtinguts per procediments biotecnològics

RD 1345/2007
Reglament (CE) 726/2004 modificat pel Reglament (UE) 2019/5

AGÈNCIA EUROPEA DEL MEDICAMENT (EMA)

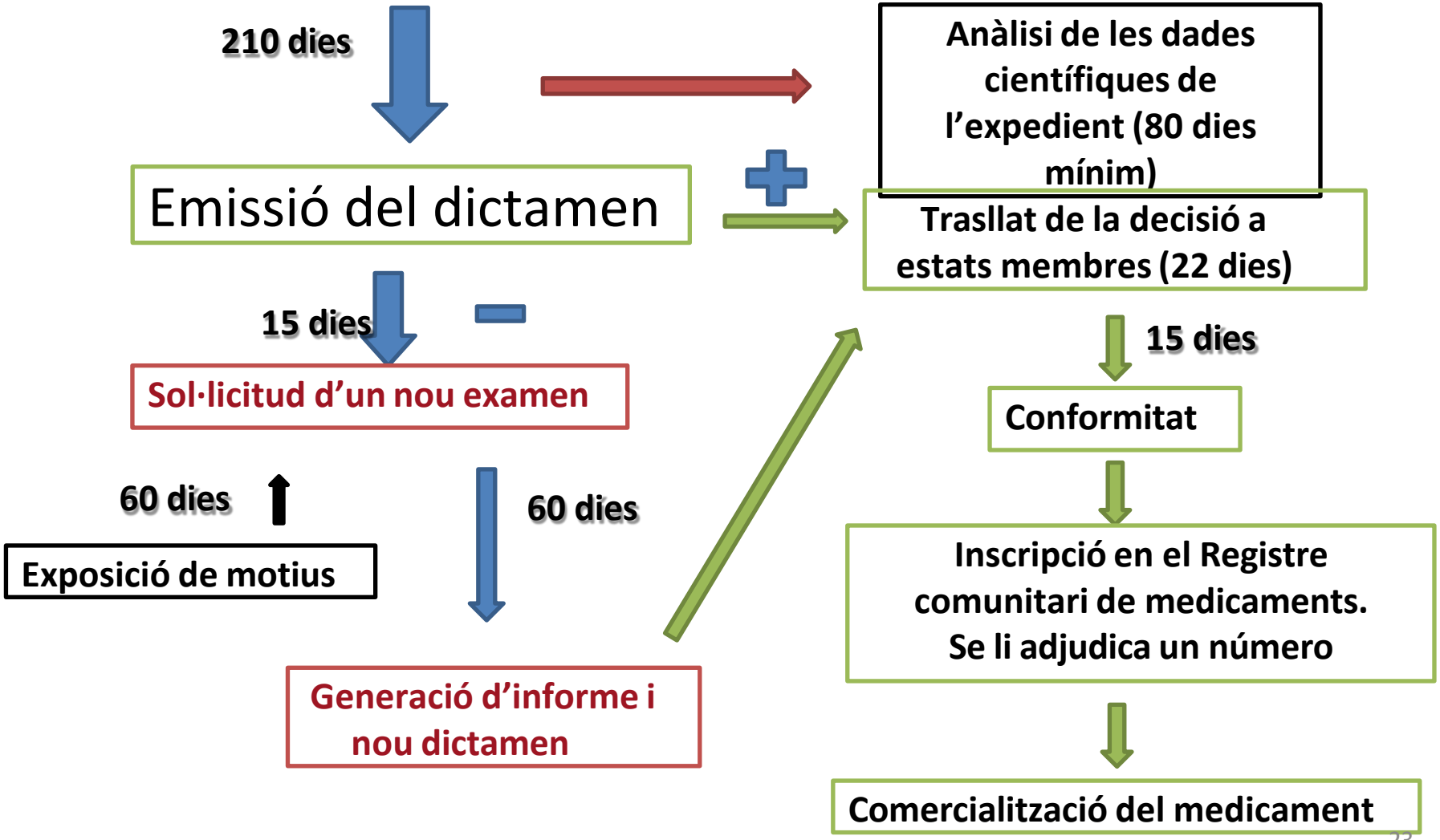
→

COMITÈ D'ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES D'ÚS HUMÀ

↓

- Elabora un informe de sol·licitud de registre comunitari centralitzat
- Estudia les modificacions, les suspensions i la retirada d'especialitats farmacèutiques ja autoritzades
- Emet informes sobre farmacovigilància
- Emet informes en casos d'arbitratge.

El Comitè de Medicament valida la sol·licitud



Característiques del procés centralitzat:

- El titular de l'autorització està obligat a comunicar a l'EMA la comercialització efectiva
- El dret de comercialització caduca als tres anys d'aconseguir l'autorització.
- L'autorització té una validesa de cinc anys i pot renovar-se, per períodes de cinc anys
- El medicament té vuit anys de protecció de dades i deu anys de protecció de comercialització

7.2.2. Comunicació de reaccions adverses

- L'EMA s'encarrega de la recollida d'informació pertinent sobre reaccions adverses
- Hi ha col·laboració entre tots els sistemes nacionals de farmacovigilància.
- El Comitè de Medicaments d'Ús Humà pot emetre dictàmens públics sobre les mesures necessàries, per a garantir-ne la seguretat i l'eficàcia.
- L'EMA disposa d'una xarxa informatitzada centralitzada per a la transmissió ràpida d'alertes.

7.3. Procediment de reconeixement mutu: el medicament ja està autoritzat en un estat

ESPANYA ÉS EL PAÍS DE REFERÈNCIA

L'AEMPS elabora informe a petició del titular (90 dies)

Les agències dels estats proposats elaboren l'informe d'acceptació. (90 dies)

L'AEMPS garanteix l'acord general i finalitza el procediment

30 dies

Les agències dels estats membres resolen

ESPANYA NO ÉS EL PAÍS DE REFERÈNCIA

Arriba a l'AEMPS la documentació procedent d'un altre estat membre

L'AEMPS elabora informe d'acceptació i l'envia a l'agència de medicaments del país de referència

L'AEMPS resol

7.4. Procediment descentralitzat: el medicament no disposa d'autorització en cap estat membre

- Concessió d'una autorització en més d'un estat membre , quan el medicament no dispose d'autorització en cap estat membre
- El sol·licitant ha de demanar a un estat membre que actue com a estat membre de referència

Espanya com a estat de referència

↓

Elaboració de l'informe per l'AEMPS (120 dies) →
- projecte d'avaluació.
- projecte de fitxa tècnica
- projecte d'etiquetatge i prospecte

↓

Recepció a tots els estats membres objecte de l'autorització.

↓

Aprovació de l'informe (90 dies) i comunicació de l'acceptació a l'AEMPS

30 dies →

Fi del procediment per part de l'AEMPS

7.5. Discrepància en les decisions i procediment d'arbitratge.

Si un estat no pot aprovar la sol·licitud en un procediment descentralitzat perquè hi ha risc potencial per a la salut pública, o no està d'acord amb l'informe.

Comunicació a l'estat de referència, als estats membres concernits i al sol·licitant (a través de la seua agència de medicaments)

Es crea el **grup de coordinació** :

- Adopta mesures necessàries per a aconseguir l'acord.
- Insta el titular perquè emeta les consideracions que considere necessàries
- 60 dies per a arribar a un acord

acord

FI DEL PROCEDIMENT

No acord

> 60 dies

- L'estat membre de referència informa l'EMA i remet les qüestions en desacord
- S'envia al sol·licitant aquesta informació de desacord perquè la remeta a l'EMA
- S'inicia el procediment d'arbitratge L'autorització queda en reserva del
- resultat de l'arbitratge.
- Un estat pot aprovar l'informe i autoritzar la comercialització prèvia a la decisió de la comissió europea. **A RESERVA DEL RESULTAT.**
- L'EMA aprova l'informe o no.

7.6. Autorització condicional de comercialització atorgada per la Comissió Europea

Respon a la necessitat de comercialitzar un medicament amb dades menys completes de l'habitual:

- ✓ Medicaments destinats al tractament, la prevenció o el diagnòstic de malalties greument debilitants o potencialment mortals
- ✓ Medicaments destinats a situacions d'emergència en resposta a amenaces per a la salut pública reconegudes degudament per l'OMS o per la Comunitat Europea.
- ✓ Medicaments declarats orfes

- Procediment accelerat d'avaluació.
- Obligació del titular de completar els estudis en curs i confirmar que la relació benefici-risc siga positiva
- Obligacions específiques per a la farmacovigilància
- Validesa de l'autorització d'un any