



AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

ACTUALIZACIÓN

Acceder a un medicamento no comercializado en España, a una nueva molécula en fase de investigación o al uso de un fármaco en una indicación inicialmente no prevista son situaciones «especiales» que se presentan con relativa frecuencia en el mundo sanitario. La nueva normativa aplicable en estos casos fue objeto de actualización el año pasado mediante el Real Decreto 1015/2009, cuyas aportaciones se revisan en este trabajo.

M. JOSÉ TERCERO GUTIÉRREZ Y RAQUEL OLALLA HERBOSA
Farmacéuticas.

En el último año, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tramitado 60.000 solicitudes de acceso a medicamentos en situaciones especiales, de las cuales el 50% corresponde al acceso a medicamentos no comercializados en España pero sí en otros países (medicamentos extranjeros); un 35%, al uso de medicamentos en condiciones distintas a las previstas en la ficha técnica (*off-label*), y un 15%, al acceso a medicamentos en fase de investigación (uso compasivo).

REGULACIÓN DE LA DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

El 21 de julio de 2009 entró en vigor el RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Este real decreto incorpora a nuestro ordenamiento jurídico lo establecido en el Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (AEM). Esta norma pretende armonizar en los Estados miembros los criterios y condiciones para el uso compasivo de nuevos medicamentos antes de su autorización, y contempla un procedimiento de consulta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la AEM, recogiendo la posibilidad de elaborar protocolos de utilización para garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en la Unión Europea. Estos protocolos agilizarán los trámites administrativos en las situaciones clínicas comprometidas, ya que los pacientes que cumplan los requisitos en ellos señalados podrán acceder al medicamento sin necesidad de una autorización individualizada de la AEMPS.

Asimismo, esta norma desarrolla el artículo 24.3 y 24.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, regulando los siguientes aspectos:

- **Los requisitos para el uso compasivo**, en condiciones excepcionales, de medicamentos en fase de investigación clínica en pacientes que no formen parte de un ensayo clínico, entendiéndose por uso compasivo de medicamentos en investigación: la utilización de un medicamento antes de su autorización en España, en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.
- **Las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas (*off-label*)**, entendiéndose como tal el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.
- **El acceso a medicamentos no autorizados en España**, que se define como la utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación. Estos medicamentos son los tradicionalmente denominados como «medicamentos extranjeros».

Cabe resaltar que en todos los casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe aplicar estrictamente lo establecido por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, que establece el derecho del paciente a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles y establece las condiciones para obtener el consentimiento del paciente tras proporcionarle la información pertinente.

La normativa también recoge que la cobertura de la responsabilidad por los daños derivados de los supuestos en ella previstos se regirá por lo dispuesto en el artículo 46 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, conforme a la cual las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, determinarán las condiciones esenciales del aseguramiento, con la participación de los profesionales y del resto de los agentes del sector.

NOVEDADES INTRODUCIDAS RESPECTO A LA NORMATIVA ANTERIOR

Las principales novedades introducidas por el RD 1015/2009 respecto a la normativa anterior son las siguientes:

- **Nueva definición de uso compasivo de medicamentos**, anteriormente el uso compasivo se regulaba en los artículos 28 y 29 del RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y se entendía por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados, y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas las especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización (estos artículos fueron derogados por el RD 1345/2007). La definición actual de uso compasivo no engloba el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, por ello, se establecen procedimientos diferenciados para su tramitación.
- **Único formato de solicitud** para el acceso a medicamentos extranjeros y uso compasivo: se unifica el acceso en una única vía denominada Acceso a Medicamentos en Situaciones Especiales. El solicitante tramita una única solicitud que abarca todos los procedimientos.
- **Agilización del procedimiento** mediante la tramitación telemática de las solicitudes y la disminución del número de documentos que deben acompañar a la solicitud.
- **En el nuevo RD se posibilitan las autorizaciones temporales de utilización** para el uso compasivo de medicamentos en investigación que, en coordinación con las agencias europeas de regulación de medicamentos, establecen los criterios para el acceso del medicamento a un grupo de pacientes sin necesidad de una autorización individual, lo que otorga equidad en las condiciones de acceso a nivel estatal, y en su caso, europeo. Para los medicamentos extranjeros se recoge la posibilidad de autorización para el tratamiento de un grupo de pacientes. Respecto al uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, se elimina la necesidad de autorización caso por caso.
- **Las comunidades autónomas y centros hospitalarios tendrán acceso directo en tiempo real a los datos** sobre

usos compasivos de medicamentos en investigación y medicamentos extranjeros de su territorio autonómico o centro hospitalario, así como a consultas predefinidas del uso de estos medicamentos en toda España. Anteriormente los datos se obtenían previa solicitud a la AEMPS. Con relación al uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, se prevé la creación de un sistema de intercambio de información entre las autoridades competentes de las comunidades autónomas y la AEMPS en la identificación de supuestos que requieren recomendaciones.

• **Respecto a la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos** de carácter personal, el consentimiento informado, a pesar de ser un documento obligatorio a obtener por el centro, no se envía en la tramitación. Además, todos los datos personales del paciente serán encriptados por la nueva aplicación y se generará un

EN TODOS LOS CASOS SE DEBE APLICAR Estrictamente lo establecido por la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica

código de paciente que garantice su tramitación anónima. Anteriormente, la solicitud, que no era anónima, se realizaba vía fax.

• **Garantías de seguridad:** se establece un procedimiento para la tramitación de notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos en investigación, claramente diferenciado de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos ya comercializados.

• **Clarificación de las responsabilidades y obligaciones** de todos y cada uno de los agentes implicados en el procedimiento.

• **Clarificación de plazos:** se aclaran los pasos a seguir en el procedimiento clarificando los trámites de validación, evaluación y estableciendo la posibilidad de emitir alegaciones en caso de denegar la solicitud.

A continuación se revisan los requisitos y condiciones para el acceso a los medicamentos en condiciones especiales.

USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

La AEMPS podrá autorizar el uso compasivo de medicamentos en investigación, cuando se cumplan los requisitos recogidos en la definición de uso compasivo.

Con carácter previo, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización deberán comunicar su conformidad a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo, así como cualquier otra información relevante.

El acceso al uso de medicamentos en investigación podrá efectuarse a través de los siguientes procedimientos:

- Autorización de acceso individualizado.
- Autorizaciones temporales de utilización.

AUTORIZACIÓN DE ACCESO INDIVIDUALIZADO

El centro hospitalario, con el visto bueno de su dirección, solicitará a la AEMPS el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada. La solicitud se acompañará de la siguiente documentación:

- Informe clínico del médico responsable que justifique la necesidad del medicamento para el paciente. Este informe especificará el motivo por el que no puede tratarse al paciente de forma satisfactoria con las alternativas terapéuticas autorizadas, datos que apoyan el uso del medicamento para el paciente, razones por las cuales el paciente no puede ser incluido en un ensayo clínico y duración prevista del tratamiento.
- Conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.
- Número de envases requeridos.

El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien es imprescindible antes de la administración del medicamento, no forma parte de la de la solicitud de autorización de la AEMPS.

Si la solicitud no reuniera los requisitos exigidos, se requerirá al solicitante para que en el plazo de 10 días subsane las deficiencias, con indicación de que si no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud. Si la AEMPS considera que no puede autorizarse el acceso individualizado, lo pondrá en conocimiento del solicitante para que en el mismo plazo efectúe las alegaciones y aporte la documentación que estime oportuna.

AUTORIZACIONES TEMPORALES DE UTILIZACIÓN

La AEMPS podrá dictar una resolución de autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, en los casos de medicamentos que se encuentren en una fase avanzada de la investigación clínica encaminada a sustentar una autorización de comercialización, o para los que se haya solicitado la autorización de comercialización, y siempre que se prevea su utilización para un grupo significativo de pacientes.

La autorización temporal de utilización, que se pondrá a disposición de los interesados, incluirá los requisitos y las condiciones en las cuales puede utilizarse el medicamento en investigación fuera del marco de un ensayo clínico sin necesidad de solicitar una autorización de acceso individualizado para cada paciente.

El promotor de los ensayos clínicos o el solicitante de la autorización de comercialización colaborará con la AEMPS para establecer las condiciones de utilización, atendiendo a los resultados obtenidos en la investigación clínica en marcha.

La dirección del centro hospitalario donde se administre el tratamiento garantizará, previo visto bueno a la aplicación de la autorización temporal de utilización en su centro, que el paciente propuesto para utilizar el tratamiento cumple las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización y

deberá obtener su consentimiento informado por escrito antes de la administración del medicamento conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Asimismo, deberá comunicar a la AEMPS todos los pacientes que se acogen a la autorización temporal de utilización.

RESPONSABILIDADES DE LA AEMPS

La AEMPS, en el acceso a medicamentos en investigación fuera de un ensayo clínico, será responsable de:

- Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos en investigación.
- Elaborar y otorgar las autorizaciones temporales de utilización, teniendo en cuenta los dictámenes de la AEM.
- Modificar, suspender o revocar las autorizaciones temporales de utilización cuando nuevos datos científicos lo aconsejen para garantizar la seguridad del paciente y la adecuada utilización del medicamento.
- Notificar las autorizaciones temporales de utilización a la AEM.
- Comunicar a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización de comercialización las autorizaciones temporales de autorización y los problemas de seguridad que aparezcan.
- Fomentar y facilitar la inclusión de pacientes para los que se ha solicitado la utilización de un medicamento en investigación por uso compasivo en los ensayos clínicos promovidos con él.
- Autorizar la importación de medicamentos, en su caso.
- Establecer un sistema de información que posibilite el acceso de las autoridades competentes de las comunidades autónomas a las autorizaciones individuales.
- Comunicar al promotor de los ensayos clínicos o al solicitante de la autorización de comercialización las sospechas de reacciones adversas graves en un plazo de 15 días desde su recepción.

OBLIGACIONES DEL MÉDICO Y DEL CENTRO HOSPITALARIO

El médico que solicite el acceso a un medicamento en investigación para pacientes no incluidos en un ensayo clínico será responsable de:

- Elaborar un informe clínico justificando la necesidad del tratamiento, que incluirá posología, duración prevista, motivo por el que no se considera adecuada la administración al paciente de medicamentos autorizados y la falta de alternativas terapéuticas.
- Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, importancia, implicaciones, riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito o el de su representante, antes de la administración del tratamiento, conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- Notificar de forma inmediata las sospechas de reacciones adversas graves a la AEMPS.
- Cumplimentar los formularios de recogida de datos de seguimiento cuando así se establezca en la autorización individual o en la autorización temporal.
- Proporcionar a la AEMPS cualquier información que solicite relativa a los resultados del tratamiento.

El centro hospitalario deberá:

- Dar el visto bueno a ambos tipos de solicitudes. En el caso de las autorizaciones temporales, comprobará que el paciente cumple con las condiciones en ella establecidas y en el caso de solicitudes individuales deberá obtener la conformidad expresa del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización cuando se requiera.

ACCESO A MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS

La utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica (*off-label*) tendrá carácter excepcional y se limitará a situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando las restricciones establecidas asociadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento justificará en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informará al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento.

La AEMPS podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no autorizadas en su ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o cuando el uso del medicamento suponga un impacto asistencial relevante. Estas recomendaciones serán tenidas en cuenta por los centros sanitarios en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales.

RESPONSABILIDADES DE LA AEMPS

La AEMPS, en el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, será responsable de:

- Elaborar recomendaciones de uso en los supuestos citados anteriormente. Las recomendaciones se basarán en los datos de eficacia y seguridad disponibles, revisándose los resultados de los ensayos clínicos de los que tenga conocimiento y el plan de gestión de riesgos del medicamento.
- Establecer un sistema de intercambio de información con las autoridades competentes de las comunidades autónomas.
- Revisar las recomendaciones cuando los nuevos datos así lo aconsejen.
- Informar al titular de la autorización de comercialización sobre las recomendaciones de uso.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización, según lo establecido en el RD 1344/2007, de 11 de octubre, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

OBLIGACIONES DEL MÉDICO RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, importancia, implicaciones, riesgos, y obtener su consentimiento.

- Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo establecido en el RD 1344/2007, de 11 de octubre.
- Respetar las restricciones que se hayan establecido relacionadas con la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS EN ESPAÑA

La AEMPS podrá autorizar, excepcionalmente, el acceso a medicamentos no autorizados en España (medicamentos extranjeros), destinados a su utilización en nuestro país cuando se den las siguientes condiciones:

- Que no se encuentre autorizado en España un medicamento con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente.
- Que no exista en España un medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.
- Asimismo, podrá autorizar el acceso a medicamentos que estando autorizados en España no se encuentren comercializados.

La solicitud de acceso individualizado a un medicamento no autorizado en España se presentará a la AEMPS a través de las Consejerías de Sanidad o centros designados por éstas o a través de la dirección del centro hospitalario, y deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Prescripción facultativa del medicamento junto con un informe clínico que justifique la necesidad del tratamiento para el paciente, especificando su duración estimada.
- b) Número de envases requeridos.
- c) Documentación científica que avale el uso del medicamento para la indicación solicitada en los casos excepcionales en que ésta difiera de la indicada en la ficha técnica del país de origen, junto con la conformidad del laboratorio titular si así se requiere.

Cuando resulte necesaria la importación de un medicamento no autorizado en España por causa de desabastecimiento de la alternativa autorizada, la AEMPS podrá autorizarla sin necesidad de aportar en la solicitud toda aquella documentación anteriormente citada.

El consentimiento informado del paciente o su representante, aunque es imprescindible antes de la administración del medicamento, no forma parte de la solicitud de autorización de la AEMPS.

Si la solicitud no reuniera los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que en el plazo de 10 días subsane las deficiencias, con indicación de que si no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud. Si la AEMPS no autorizase la importación, se lo comunicará al solicitante, para que en el mismo plazo anterior efectúe las alegaciones que estime oportunas.

La AEMPS podrá elaborar protocolos que recojan las condiciones para la utilización de un medicamento no autorizado en España cuando se prevea su necesidad para un colectivo significativo de pacientes. Las Consejerías de Sanidad o la dirección del centro hospitalario solicitarán a la AEMPS la cantidad de medicamento que precisen: señalando que el paciente cumple los requisitos establecidos en el protocolo, no necesitará autorización individual.

RESPONSABILIDADES DE LA AEMPS

La AEMPS será responsable de:

- Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.
- Elaborar el protocolo de utilización para el acceso al medicamento no autorizado en España y modificarlo cuando los datos científicos o las autorizaciones de nuevos medicamentos así lo requieran, informando al titular de la autorización de comercialización.
- Autorizar la importación del medicamento.
- Poner a disposición de las autoridades competentes de las comunidades autónomas los protocolos de utilización para su conocimiento y difusión a los centros sanitarios, así como información sobre las autorizaciones individuales de uso.

OBLIGACIONES DEL MÉDICO

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- Prescribir y elaborar el informe clínico que justifique la necesidad del tratamiento, motivos por los que no se considera adecuada la administración de medicamentos autorizados, posología y duración prevista del tratamiento. Cuando las características del paciente difieran de las recogidas en la ficha técnica del país de origen, se presentará documentación científica que apoye el uso del medicamento para las condiciones solicitadas.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas conforme a lo establecido en el RD 1344/2007, de 11 de octubre.
- Informar al paciente en términos comprensibles sobre el tratamiento, importancia, implicaciones, riesgos, y obtener su consentimiento informado.
- Garantizar que los pacientes tratados cumplen con las condiciones del protocolo de utilización autorizado, y cumplimentar los formularios de recogida de datos de seguimiento cuando así se requiera. **Of**

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Acceso a medicamentos en situaciones especiales, disponible en: <http://www.aemps.es/profHumana/medSituEsp/home.htm>
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE n.º 178, de 27 de julio de 2006).
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE n.º 274, de 15 de noviembre de 2002).
- RD 1.015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE n.º 174 de 20 de julio de 2009).
- RD 1.344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE n.º 262, de 1 de noviembre de 2007).
- RD 1.345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE n.º 267, de 7 de noviembre de 2007).
- RD 223/2004, de 6 febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE n.º 33, de 7 de febrero de 2004).