

Tabla de contenido

Cuestiones generales	3
Resolución relativa a las notificaciones recibidas sobre medicamentos a base de alérgenos	3
Dosieres de registro	3
Comunicaciones	5
Notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos a base de alérgenos de uso humano	5
Otros temas generales	6
Medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo	6
¿Cuál es la vía de administración considerada para los pricks?	6
¿Qué tipos de estudios clínicos aceptará la AEMPS: retrospectivos, prospectivos, de vida real, etc.?	
¿Se aceptará seguir el concepto de grupos homólogos?	6
En el caso del dossier de registro del control negativo de un medicamento a base de alérgenos, ¿cómo se rellenará la sección destinada a la sustancia activa?	7
En el supuesto de no notificar o no presentar la solicitud de registro de algún diagnóstico en los plazos establecidos, ¿deberán retirarse de los hospitales?	7
Graneles de alérgenos	7
¿Podrán los graneles de alérgenos incluir más de un alérgeno en su composición?	7
¿Existirá alguna limitación en el registro de los graneles de alérgenos?	7
¿Se podrán incluir más de un alérgeno del mismo grupo homólogo en un granel de alérgeno?	7
¿Qué documentación se requerirá para la justificación clínica y de estabilidad de las mezclas de graneles?	8
¿Es posible realizar mezclas de alérgenos a proporciones variables? En caso afirmativo, ¿cuáles serían los requisitos de justificación clínica y de estabilidad?	8
¿Se puede disponer de graneles “sobrec concentrados” para su uso en mezclas de graneles o inmunoterapia individualizada?	8
¿Se puede registrar un granel de alérgeno para el cual existan medicamentos de inmunoterapia de fabricación industrial?	8
¿Se va a establecer un máximo de componentes en mezclas de graneles?	9
En el caso de que se decline la solicitud de autorización de comercialización de un granel de alérgenos, ¿podrán seguir comercializándose hasta la finalización del tratamiento?	9
¿Se podrán realizar registros de graneles de alérgenos de nuevo desarrollo fuera de los plazos establecidos en la Orden SND/778/2023, de 10 de julio?	9
¿Qué tipo de modificaciones relativas a la fabricación de graneles de alérgenos deberían comunicarse?	9
La Orden SND/778/2023, de 10 de julio hace una distinción entre granel “autorizado o registrado”, ¿a qué se debe esta distinción?	9
¿Se podrá realizar promoción y publicidad de los medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia preparados a partir de graneles de alérgenos? ¿Y de los medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia fabricados aisladamente?	9
¿Quién es el responsable de la farmacovigilancia en las mezclas fabricadas a partir de graneles de alérgenos?	10
¿Dónde se debe incluir la información sobre mezclas de los graneles de alérgenos?	10
¿Deben ser registradas las mezclas de alérgenos fabricadas individualmente a partir de graneles autorizados?	10
¿Pueden considerarse como un solo componente la mezcla de Dermatophagoides y la mezcla de gramíneas?	11
¿Puede un granel de alérgeno emplearse como único alérgeno en la fabricación de una prescripción individualizada?	11
En el caso de medicamentos para inmunoterapia elaborados a partir de graneles de alérgenos, ¿se puede continuar con la visita médica al especialista?	11

Puesto que hay que presentar el módulo 1 para la solicitud de autorización/registro tanto de los medicamentos de fabricación industrial como semiindustrial (graneles) y, por tanto, la ficha técnica, ¿cómo evaluará la Agencia la indicación en el caso de los medicamentos elaborados a partir de graneles?, ¿y en el de los medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo? _____ 12

En el caso de que el granel para medicamento veterinario sea el mismo que el granel para uso humano, ¿será posible presentar un solo dossier? _____ 12

Medicamentos a base de alérgenos para inmunoterapia de fabricación industrial _____ 13

En el caso de medicamentos industriales que ya poseen una autorización en otro estado miembro de la UE o bien se hallen en proceso de registro en algún otro estado miembro de la UE, ¿pueden acogerse a esta regularización para la obtención de una autorización nacional o deben elegir realizar un procedimiento de reconocimiento mutuo (MRP)? _____ 13

En el caso de presentar un MRP, ¿cuál será la tasa a devengar? _____ 13

¿Se admitirán prospectos y fichas técnicas agrupadas por familias de alérgenos (pólenes, ácaros, epitelios, etc.)? ¿Y por grupos homólogos? ¿Y por dosis? _____ 13

¿Se aceptaría un test de legibilidad realizado en otro estado miembro de la UE en otro idioma traducido al castellano? ¿Sería necesario realizar un estudio puente (bridging) en base a dicho test? _____ 14

¿Qué criterio seguirán para determinar qué medicamentos pueden ir por una vía (industrial) u otra (individualizada a base de graneles o fabricados aisladamente)? _____ 14

¿Qué tipos de estudios clínicos aceptará la AEMPS (retrospectivos, prospectivos, de vida real, etc.)? _____ 14

¿Se aceptará el concepto de grupos homólogos? _____ 14

¿Podrán los laboratorios fabricantes de tratamientos individualizados solicitar la autorización de fabricación de medicamentos de fabricación industrial? _____ 15

En el caso de medicamentos industriales, ¿qué ocurrirá si la solicitud de autorización de comercialización es declinada? ¿Podrán seguir comercializándose hasta la finalización del tratamiento de un paciente? _____ 15

¿Qué criterios se emplearán para distinguir los medicamentos a base de alérgenos en industriales, semiindustriales o aislados? _____ 15

¿Un medicamento fabricado aisladamente se puede fabricar a partir de un granel no registrado? _____ 15

¿Cómo se considerarían un medicamento a base de alérgenos fabricado con un granel autorizado y otro aisladamente? ¿Seguiría considerándose un medicamento fabricado aisladamente? _____ 15

Una mezcla de graneles de alérgenos para la que no se ha pedido autorización por su baja prevalencia, ¿podría considerarse como un medicamento fabricado aisladamente? En ese caso, ¿cuál sería el procedimiento para establecer este supuesto? ¿Quién lo establecería? _____ 16

¿El registro de un medicamento a base de alérgenos de fabricación industrial devengará en una tasa de 1131,59 € y los no sujetos a esta orden en 17.073€? _____ 16

Inmunoterapia específica individualizada _____ 17

En la fabricación de medicamentos individualizados, ¿puede el fabricante solamente utilizar graneles autorizados a su nombre o puede utilizar graneles autorizados y registrados a nombre de otro fabricante? _____ 17

¿Cuáles son los requisitos de etiquetado de NPPs (Named-patient products)? _____ 17

¿Valora la AEMPS la posibilidad de que en caso de que un producto actualmente dispensado como tratamiento individualizado (NPP) en España y que disponga de una autorización de comercialización (AC) nacional en algún país de la UE, se pudiese optar a un registro nacional en España de ese mismo producto? _____ 17

En el caso de medicamentos a base de alérgenos para tratamiento de un paciente alérgico pediátrico, ¿se deberá de disponer de un plan de investigación pediátrico (PIP) aprobado, previo a la solicitud de registro? _____ 18

¿Existen opciones alternativas? _____ 18

Rogamos aclaren el concepto de “medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia fabricados aisladamente, para el tratamiento individualizado” (art. 3.1.c). ¿Podrían dar unos ejemplos? _____ 18

Cuestiones generales

Resolución relativa a las notificaciones recibidas sobre medicamentos a base de alérgenos

Tras la publicación de la Orden Ministerial SND/778/2023, los medicamentos a base de alérgenos que se encontraran en el mercado español y carecieran de autorización de comercialización o de registro simplificado especial, según corresponda, debían ser sometidos a un procedimiento de regularización para continuar en el mercado. A tal fin se estableció un período de comunicación mediante el cual los titulares que estuvieran comercializando estos medicamentos debían enviar a la AEMPS una relación detallada de los mismos. Dicho periodo finalizó en enero de 2024.

La AEMPS se encuentra en estos momentos valorando el número total y el tipo de notificaciones recibidas para establecer un orden de presentación de las solicitudes de registro de los medicamentos notificados. La resolución que dicte la persona titular de la Dirección de la Agencia incluirá la relación de medicamentos a base de alérgenos comunicados y fijará un calendario para que los titulares de los citados medicamentos soliciten la correspondiente autorización de comercialización (medicamentos de uso humano) o el registro simplificado especial (medicamentos veterinarios). Esta información se publicará en los próximos 6 meses, sin que ahora resulte posible hacer una estimación de cuáles serán los tiempos de presentación para las diferentes solicitudes de autorización de comercialización. En caso de no publicarse dicha información, los titulares serán libres de ir presentando las solicitudes de autorización de comercialización que sean de su interés en el plazo que consideren.

Además de la publicación de dicha resolución en la página web de la AEMPS, la misma se notificará electrónicamente a todas las personas que hayan realizado las comunicaciones correspondientes a los Anexos I, II y III de la Orden SND/778/2023, de 10 de julio de alérgenos.

Como información de interés, la AEMPS no prevé que en dicha resolución se deniegue el trámite de registro a alguno de los productos notificados ni se contempla en este momento implementar un plazo de transición, si bien la decisión final se tomará una vez la AEMPS haya podido analizar todas las notificaciones recibidas.

Dosieres de registro

En relación a las solicitudes de autorización de comercialización, una de las preguntas más frecuentes está relacionada con la base legal sobre la que pueden versar los medicamentos a base de alérgenos y si resulta necesario el seguimiento de las recomendaciones dadas a este respecto por el Grupo de Coordinación de Procedimientos Descentralizados y de Reconocimiento Mutuo humanos (CMDh) de la Heads of Medicine Agencies (HMA): CMDh/399/2019. En este sentido, se debe tener en cuenta que puede resultar complejo presentar solicitudes bibliográficas de conformidad con el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE para productos biológicos, ya que, debido a la complejidad de su caracterización, es poco probable que la literatura pueda demostrar la eficacia y seguridad del producto solicitado. También debe tenerse en cuenta que, en el caso de considerar el envío de datos bibliográficos como parte de una autorización de comercialización mixta o solicitud bibliográfica, se deben presentar adicionalmente datos puente para justificar que dicha información es relevante para el producto alérgeno en la solicitud.

En cualquier caso, es importante recordar que la elección de la base legal es responsabilidad del solicitante y será acorde a la documentación de soporte que se presente en

el expediente de registro. Una vez solicitado, la AEMPS evaluará la documentación para valorar si los datos proporcionados son suficientes para justificar la base legal elegida. La AEMPS está abierta a ofrecer asesoramiento científico para discutir tanto la idoneidad de la base legal como el tipo y diseño de los estudios clínicos antes de presentar la solicitud de registro.

La responsabilidad de solicitar la autorización de comercialización de los medicamentos a base de alérgenos será del laboratorio que reclame la titularidad del medicamento, que en algunos casos podrá ser el comercializador y en otros el fabricante. El solicitante puede ser el que este designe. Únicamente en el caso de los graneles, esta solicitud será remitida por el fabricante. Debe tenerse en cuenta que un granel es un producto intermedio, no es un medicamento terminado. Por tanto, no es factible que se comercialice un granel como tratamiento per se. Si se comercializa como producto terminado, ya no es un granel. En este sentido, no será necesario incluir para el caso de los graneles documentación relativa a la dosis, los excipientes, etc., ya que dicha información será parte del dossier de registro del medicamento correspondiente.

La AEMPS informa de que el número de solicitud de la notificación inicial realizada no tendrá ninguna relación con el número que se asigne a la solicitud de autorización de comercialización.

De manera general, el laboratorio titular de una autorización de comercialización será el único responsable del medicamento y deberá presentar un dossier de registro que incluya el módulo 3, aunque la fabricación se contrate a un tercero, así como el resto de módulos que correspondan, según el caso.

En el caso de medicamentos de uso humano, para los medicamentos a base de alérgenos distintos a los graneles, el envío de los dossieres electrónicos se realizará por el cauce habitual de acuerdo a la legislación. Para los graneles de alérgenos, el envío se realizará a través de “Registro común” para medicamentos “no industriales”. La documentación de soporte para los graneles podrá presentarse en formato NeeS (Non-eCTD Electronic Submissions).

En el caso de los dossieres de medicamentos veterinarios, el envío se realizará por medios electrónicos a “Registro común”, apartado “Registro simplificado-Alérgenos”, pudiendo presentarse la documentación de soporte en formato VNeS (Non-eCTD Electronic Submissions-Vet).

Cada medicamento deberá solicitar su propia autorización de comercialización. No obstante, parte de la documentación podrá extrapolarse de un alérgeno a otros dentro del mismo grupo homólogo si se cumplen los criterios de las directrices de la EMA (European Medicines Agency).

Evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización

Los plazos de evaluación de los registros presentados están definidos en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, en su Capítulo 3 Procedimiento relativo a la autorización de comercialización, artículo 17.1.: Los Estados miembros adoptarán todas las medidas oportunas para garantizar que el procedimiento para conceder una autorización de comercialización de un medicamento se haya completado dentro del plazo máximo de los 210 días siguientes a la presentación de una solicitud válida.

En el caso de los graneles, los plazos previstos de evaluación son los mismos.

Desde la AEMPS se recuerda que a nivel nacional no existe la figura de autorización condicionada. El dossier de registro deberá presentar los datos disponibles sobre el medicamento a base de alérgenos de la manera más justificada posible y se valorará la idoneidad de dichos datos durante la evaluación.

Podrán seguir en el mercado los medicamentos a base de alérgenos y graneles de alérgenos mientras dure la evaluación.

Comunicaciones

A través de la sede electrónica de la AEMPS se realizarán las siguientes comunicaciones:

- Inicio de la producción de medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo específicos para un paciente o animal individual.
- Inicio de la producción de medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia fabricados aisladamente para el tratamiento individualizado de un paciente o animal.
- Solicitud de uso hasta fin de tratamiento de los graneles de alérgenos utilizados en la producción de medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia específica individualizada.
- Solicitud de uso hasta fin de tratamiento de medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia específica industrial.

Se ha creado un acceso a través del registro común, [servicio 87 – Información formulario alérgenos](#)

Las comunicaciones a la AEMPS se realizarán previamente a que se inicie la producción del medicamento a base de alérgenos y en el momento en que se requiera solicitar su uso hasta fin de tratamiento, sin que implique necesariamente una acción de respuesta por parte de la AEMPS.

Notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos a base de alérgenos de uso humano

Las sospechas de reacciones adversas con medicamentos a base de alérgenos, tanto de finalidad diagnóstica como para inmunoterapia, pueden notificarse a la AEMPS a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, coordinado por la AEMPS, utilizando el formulario electrónico o cualquier otro medio que ponga a disposición el centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente.

Los medicamentos veterinarios igualmente pueden notificarse a la AEMPS a través del formulario electrónico o bien a través de la Tarjeta Verde, ambas en la página web de la AEMPS.

Financiación y fijación de precios de medicamentos a base de alérgenos

Se recuerda que las materias relacionadas con la financiación pública y la fijación de precios de los medicamentos no son competencia de la AEMPS sino de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCF) del Ministerio de Sanidad.

Otros temas generales

En base a las preguntas recibidas, la AEMPS informa de que:

Actualmente no se prevé ninguna modificación cuando se solicite un Certificado de Producto Farmacéutico (CPP), si bien se irán viendo los registros presentados por si fuera necesaria su modificación en un futuro.

La Orden SND/778/2023, de 10 de julio aplica a todos los medicamentos a base de alérgenos de origen biológico (extraídos de fuentes naturales), para uso tanto diagnóstico como para inmunoterapia, así como los haptenos destinados a diagnóstico. Quedan excluidos los obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante, los que consisten en péptidos sintéticos, constructos de ADN o ARN y/o preparados celulares.

Medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo

¿Cuál es la vía de administración considerada para los pricks?

Existen tres tipos de pruebas cutáneas para el diagnóstico alérgico, para cada una de las cuales se indica la vía de administración que procede:

- Prick-test (prueba intraepidérmica): vía intraepidérmica
- Prueba intradérmica: vía intradérmica
- Pruebas epicutáneas (parches): vía epicutánea (uso cutáneo)

¿Qué tipos de estudios clínicos aceptará la AEMPS: retrospectivos, prospectivos, de vida real, etc.? ¿Se aceptará seguir el concepto de grupos homólogos?

Los tipos de estudios clínicos necesarios para la autorización de un medicamento se determinarán caso por caso y dependerán del medicamento a base de alérgenos en cuestión. La AEMPS recuerda a los titulares de autorización de comercialización la posibilidad de solicitar asesoramiento científico para discutir tanto la idoneidad de la base legal como el tipo y diseño de los estudios clínicos antes de presentar la solicitud de registro.

En el caso de los medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo, la AEMPS recomienda basar el diseño de los estudios clínicos en la guía de la EMA para la evaluación de agentes diagnósticos (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1).

En cualquier caso, la AEMPS realizará la evaluación del dossier teniendo en cuenta el grado de evidencia aportado y la posibilidad de generar datos clínicos teniendo en cuenta la prevalencia de la sensibilización al alérgeno en cuestión.

Por último, en relación al concepto de grupos homólogos, indicar que, en línea con las recomendaciones dadas a este respecto por el Grupo de Coordinación de Procedimientos Descentralizados y de Reconocimiento Mutuo humanos (CMDh) de la Heads of Medicine Agencies (HMA), sí podría aplicarse en principio, aunque la posibilidad de extrapolación se estudiará para cada caso particular.

En cuanto a medicamentos veterinarios se recomienda seguir lo indicado en la guía EMA específica (EMA/CVMP/IWP/170689/2016).

En el caso del dossier de registro del control negativo de un medicamento a base de alérgenos, ¿cómo se rellenará la sección destinada a la sustancia activa?

Se presentará un dossier indicando en las secciones no relevantes el texto NA (no aplica)

En el supuesto de no notificar o no presentar la solicitud de registro de algún diagnóstico en los plazos establecidos, ¿deberán retirarse de los hospitales?

Según lo establecido en la Orden, transcurrido el plazo que se haya establecido para presentar las solicitudes de autorización de comercialización o de registro simplificado especial, según corresponda, los medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo cuya solicitud no haya sido presentada deberán dejar de comercializarse, no pudiéndose poner nuevos lotes de medicamento en el mercado a partir de dicha fecha. Por ello, en principio no se esperan retiradas de lotes.

Graneles de alérgenos

¿Podrán los graneles de alérgenos incluir más de un alérgeno en su composición?

El concepto de granel, tal como se define en la Orden SND/778/2023, de 10 de julio, es el de un producto intermedio que puede utilizarse como parte de un producto final. Es cierto que hay inmunoterapias que incluyen más de un alérgeno, pero son productos terminados que incluyen diferentes graneles.

¿Existirá alguna limitación en el registro de los graneles de alérgenos?

La Orden SND/778/2023, de 10 de julio, no establece ninguna limitación explícita sobre qué graneles se pueden registrar, aunque explica que se deberá presentar información y justificación sobre las mezclas en las que se vayan a usar dichos graneles (que siempre serán preparaciones individualizadas).

¿Se podrán incluir más de un alérgeno del mismo grupo homólogo en un granel de alérgeno?

Según lo establecido en la Orden SND/778/2023, de 10 de julio, los graneles registrados

como tal están destinados a formar parte de mezclas para preparaciones individualizadas. Si son mezclas estables lo recomendable es que se presenten como medicamento terminado.

¿Qué documentación se requerirá para la justificación clínica y de estabilidad de las mezclas de graneles?

El término de justificación clínica no se refiere exclusivamente a generar datos de eficacia y seguridad como tales, sino a justificar que sea clínicamente adecuado mezclar dos o más alérgenos desde el punto de vista de la prevalencia de la polisensibilización (por ejemplo, con evidencia bibliográfica apropiada), además de fundamentar que no haya ningún factor que impida mezclar los alérgenos desde el punto de vista de la estabilidad de la mezcla.

A la hora de justificar las mezclas desde el punto de vista de calidad se deberán seguir las recomendaciones de la Guideline on allergen products: production and quality issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007) o, en su caso, justificar con datos propios o de la literatura que las mezclas propuestas son estables.

Se recuerda además que los graneles se combinarán, de forma puntual, cuando no haya alternativa disponible de fabricación industrial.

En cuanto a la posibilidad de aceptar la justificación clínica en base a recomendaciones de asociaciones profesionales de la alergia, la AEMPS aceptaría este tipo de evidencia siempre que la mezcla de graneles se destinen a satisfacer una prescripción individualizada.

¿Es posible realizar mezclas de alérgenos a proporciones variables? En caso afirmativo, ¿cuáles serían los requisitos de justificación clínica y de estabilidad?

Será parte de la justificación a presentar si tiene sentido o no mezclar en diferentes proporciones.

¿Se puede disponer de graneles “sobreconcentrados” para su uso en mezclas de graneles o inmunoterapia individualizada?

El proceso de fabricación de un granel lo tiene que definir el fabricante. Si se considera necesario concentrar o no el granel es, por tanto, decisión del fabricante. Cualquier paso del proceso de fabricación deberá ser controlado adecuadamente y descrito en el módulo 3 del dossier presentado y se evaluará en el momento de la solicitud.

¿Se puede registrar un granel de alérgeno para el cual existan medicamentos de inmunoterapia de fabricación industrial?

Se puede registrar cualquier granel, aunque sus usos tendrán que ser suficientemente justificados. El uso de un granel en preparaciones individualizadas para indicaciones en las que ya exista una alternativa industrial, deberá ir acompañado de una justificación y documentación de soporte muy sólida.

¿Se va a establecer un máximo de componentes en mezclas de graneles?

A priori, no habrá restricciones. Se valorarán caso por caso según la justificación presentada. No obstante, como norma general, se deberán seguir las recomendaciones de la Guideline on allergen products: production and quality issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007).

En el caso de que se decline la solicitud de autorización de comercialización de un granel de alérgenos, ¿podrán seguir comercializándose hasta la finalización del tratamiento?

Estas situaciones particulares se valorarán caso por caso.

¿Se podrán realizar registros de graneles de alérgenos de nuevo desarrollo fuera de los plazos establecidos en la Orden SND/778/2023, de 10 de julio?

Se podrán hacer solicitudes de nuevos graneles fuera del procedimiento de regularización del mercado.

¿Qué tipo de modificaciones relativas a la fabricación de graneles de alérgenos deberían comunicarse?

Deberán presentarse todo tipo de modificaciones relativas a la fabricación del granel (proceso, controles, estabilidad, etc.).

La Orden SND/778/2023, de 10 de julio hace una distinción entre granel “autorizado o registrado”, ¿a qué se debe esta distinción?

La distinción entre granel “autorizado o registrado” hace referencia a graneles de uso humano y de uso veterinario respectivamente.

¿Se podrá realizar promoción y publicidad de los medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia preparados a partir de graneles de alérgenos?
¿Y de los medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia fabricados aisladamente?

No es posible hacer publicidad de medicamentos no autorizados.

Por otra parte, en relación a los graneles de alérgenos, tal y como se definen en la Orden SND/778/2023, en su artículo 2.1 se consideran graneles de alérgenos los preparados alérgénicos para uso humano o veterinarios, obtenidos mediante procedimiento industrial a

partir de un único material de partida y destinados a formar parte de mezclas con otros graneles o a las diluciones del propio granel, para un tratamiento de inmunoterapia específica, siguiendo los requerimientos específicos de un médico especialista o veterinario, con el objeto de satisfacer una prescripción individualizada. Por tanto, estos graneles no son considerados medicamentos, sino intermediarios. De esta forma, no son aplicables las condiciones de publicidad dirigida a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos se exponen en el Real Decreto 1416/1994, en su capítulo III.

Además, la sustancia activa, tal y como se define en el Real Decreto 1345/2007, en su artículo 2.2, es una sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico. Dicha sustancia activa formará parte del medicamento industrial a base de alérgenos y no será publicitada. Solo podrá ser publicitado el producto terminado.

¿Quién es el responsable de la farmacovigilancia en las mezclas fabricadas a partir de graneles de alérgenos?

Las obligaciones sobre farmacovigilancia recogidas en el Real Decreto 577/2013 de farmacovigilancia serán de aplicación a:

- Medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo.
- Medicamentos a base de alérgenos para inmunoterapia. Se recuerda que, en el caso de los graneles, no serán de aplicación ya que no se consideran medicamentos terminados.

¿Dónde se debe incluir la información sobre mezclas de los graneles de alérgenos?

Según se indica en la Orden SND/778/2023, de 10 de julio, la solicitud de graneles de alérgenos incluirá, entre otros, un listado de todas las mezclas de las que pueda formar parte el granel. Las mezclas deberán tener una justificación clínica y su estabilidad deberá igualmente estar justificada. Esta información se proporcionará para cada sustancia activa, se denominará «información especial de mezclas de alérgenos» y se incluirá en el apartado relativo a la información regional del dossier de registro.

¿Deben ser registradas las mezclas de alérgenos fabricadas individualmente a partir de graneles autorizados?

Las mezclas individualizadas que se preparen a partir de graneles autorizados no necesitan ser registradas. Hay que tener en cuenta que el uso repetido de la misma preparación individualizada no podrá ser considerado individualizado sino fabricación industrial. En ese caso, se deberá registrar el producto terminado.

¿Pueden considerarse como un solo componente la mezcla de Dermatophagoides y la mezcla de gramíneas?

Cada granel debe registrarse individualmente. Y, como norma general, para las mezclas se tendrán en cuenta las recomendaciones establecidas en las directrices disponibles (Guideline on allergen products: production and quality issues, EMEA/CHMP/BWP/304831/2007). En cualquier caso, la idoneidad de cada mezcla se valorará caso por caso cuando se evalúen las solicitudes concretas. Puede que los datos de un fabricante apoyen una mezcla concreta y los de otro fabricante no.

¿Puede un granel de alérgeno emplearse como único alérgeno en la fabricación de una prescripción individualizada?

Según la definición del artículo 2 de la Orden SND/778/2023, de 10 de julio: Gránulos de alérgenos. Los gránulos de alérgenos se obtendrán mediante procedimiento industrial a partir de un único material de partida y están destinados a formar parte de mezclas con otros gránulos o a las diluciones del propio granel, para un tratamiento de inmunoterapia específica, siguiendo los requerimientos específicos de un médico especialista o veterinario, con el objeto de satisfacer una prescripción individualizada.

Los gránulos se combinarán, de forma puntual, cuando no haya alternativa de fabricación industrial. Si el granel se emplease para la fabricación de una inmunoterapia con ese alérgeno al 100%, este debería de ser un medicamento terminado.

En el caso de medicamentos para inmunoterapia elaborados a partir de graneles de alérgenos, ¿se puede continuar con la visita médica al especialista?

Tal y como se define en la Orden SND/778/2023, en su artículo 2.1, los graneles no son considerados medicamentos, sino intermediarios. De esta forma, no son aplicables las condiciones de publicidad dirigida a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos que se recogen en el Real Decreto 1416/1994, en su capítulo III.

Por otra parte, tal y como se define en el Real Decreto 1345/2007, en su artículo 2.2, sustancia activa es “toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.” Dicha sustancia activa formará parte del medicamento industrial a base de alérgenos y no será publicitada. Solo podrá ser publicitado el producto terminado.

Puesto que hay que presentar el módulo 1 para la solicitud de autorización/registro tanto de los medicamentos de fabricación industrial como semiindustrial (graneles) y, por tanto, la ficha técnica, ¿cómo evaluará la Agencia la indicación en el caso de los medicamentos elaborados a partir de graneles?, ¿y en el de los medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo?

La Agencia informa de que para:

1. Los graneles de alérgenos para uso humano se deberá presentar solo M1, que podrá presentarse en formato NeeS (Non-eCTD Electronic Submissions), y la vía de entrada será la de “registro común” para medicamentos “no industriales”.

No sería necesario incluir propuesta de ficha técnica en el módulo 1 del expediente de un granel. Lo que se indica la Orden SND/778/2023, de 10 de julio en este caso es: “Las mezclas deberán tener una justificación clínica y su estabilidad deberá igualmente estar justificada. Esta información se proporcionará para cada sustancia activa, se denominará «información especial de mezclas de alérgenos» y se incluirá en el apartado relativo a la información regional del dossier de registro”.

2. Los medicamentos a base de alérgenos con finalidad diagnóstica in vivo, así como los medicamentos de inmunoterapia de fabricación industrial:

En estos casos deberán cumplir con los requisitos actuales basados en el artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE. Esta base legal implica la presentación de todos los módulos, así como la presentación de la información del producto propuesta (FT/Pil/ Etiquetado).

La información llevará formato de CTD (Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)).

En el caso de que el granel para medicamento veterinario sea el mismo que el granel para uso humano, ¿será posible presentar un solo dossier?

Esto no es posible al considerar que son dos dossieres distintos.

Se debe tener en cuenta además lo indicado en el artículo 2.3: Los graneles de alérgenos veterinarios deberán registrarse de acuerdo con el capítulo II del Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre. La solicitud de registro simplificado especial incluirá las partes 1 y 2 del expediente, excluyendo controles de producto terminado. Cuando se trate de un granel con una sustancia activa que se presenta a la vez o que ya haya sido autorizada en un medicamento para uso humano, la información farmacéutica, fisicoquímica y biológica o microbiológica prevista en su módulo 3 de la documentación técnica común podrá reemplazar a la documentación relacionada con la sustancia activa o el producto terminado del medicamento veterinario, según proceda. Además, se incluirá un listado de todas las mezclas de las que pueda formar parte el granel. Las mezclas deberán tener una justificación clínica para la o las especies de destino y su estabilidad deberá igualmente estar justificada.

Esta información se incluirá en la sección IIIb.2H. «Otra información» de la documentación sobre calidad de los medicamentos veterinarios biológicos inmunológicos, y se denominará «información especial de mezclas de alérgenos». La solicitud correspondiente a los graneles de alérgenos veterinarios devengará la tasa establecida el epígrafe 6.3 del artículo 123 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Medicamentos a base de alérgenos para inmunoterapia de fabricación industrial

En el caso de medicamentos industriales que ya poseen una autorización en otro estado miembro de la UE o bien se hallen en proceso de registro en algún otro estado miembro de la UE, ¿pueden acogerse a esta regularización para la obtención de una autorización nacional o deben elegir realizar un procedimiento de reconocimiento mutuo (MRP)?

Considerando que nos encontramos en el proceso de regularización nacional, de manera general se entenderá que las solicitudes de registro se podrán realizar por procedimiento nacional, sin perjuicio de que se presenten por el procedimiento de reconocimiento mutuo en aquellos casos en los que se estime oportuno teniendo en cuenta los datos de los que se disponga en el dossier de registro.

En el caso de medicamentos veterinarios no está contemplado un reconocimiento mutuo, dado que el procedimiento de autorización será el registro simplificado especial, que es exclusivamente nacional.

En el caso de presentar un MRP, ¿cuál será la tasa a devengar?

En el caso de medicamentos a base de alérgenos para inmunoterapia específica de fabricación industrial de uso humano y durante el ejercicio para la regularización de los mismos, la solicitud devengará la tasa establecida en el epígrafe 1.3, Grupo I, Medicamentos de Uso Humano, del artículo 123 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Una vez finalizado dicho periodo, la solicitud devengará la tasa establecida en el epígrafe 1.1, Grupo I, Medicamentos de Uso Humano.

Se debe tener en cuenta que en los procedimientos de MRP de medicamentos de uso humano en los que España actúe como Estado Miembro de Referencia (EMR), se abonará una tercera parte de la tasa correspondiente. La tasa por la reserva de una vacante para actuar España como EMR será descontada del importe total que proceda abonar.

¿Se admitirán prospectos y fichas técnicas agrupadas por familias de alérgenos (pólenes, ácaros, epitelios, etc.)? ¿Y por grupos homólogos? ¿Y por dosis?

Cada medicamento debe disponer de su ficha técnica autorizada de acuerdo a su número de registro. Dicha ficha técnica puede ser conjunta cuando se trate del «mismo producto», a

determinar caso por caso. Asimismo, diferentes medicamentos pueden compartir información o contenido similar si se trata de medicamentos similares, pero en términos generales la ficha técnica reflejará la información disponible para cada medicamento en particular. Es decir, no se podrán «agrupar» fichas técnicas para productos de alérgenos homólogos o por dosis.

¿Se aceptaría un test de legibilidad realizado en otro estado miembro de la UE en otro idioma traducido al castellano? ¿Sería necesario realizar un estudio puente (bridging) en base a dicho test?

En caso de nuevos registros nacionales y considerando que el objetivo de las consultas es asegurar la adecuada interpretación del prospecto por los pacientes o usuarios destinatarios del medicamento, los tests de legibilidad se harán en población española, salvo casos debidamente justificados. No obstante, si el medicamento en cuestión ya se encuentra autorizado en otro estado miembro de la UE, se aceptaría realizar un estudio puente en base al test del medicamento autorizado en otro país, siempre que se demuestre la similitud de los prospectos (tanto en contenido como en diseño).

¿Qué criterio seguirán para determinar qué medicamentos pueden ir por una vía (industrial) u otra (individualizada a base de graneles o fabricados aisladamente)?

La Orden SND/778/2023, de 10 de julio pretende priorizar el uso de medicamentos de fabricación industrial cuando haya disponibilidad frente a individualizados y fabricados aisladamente. Hay que tener en cuenta que si se fabrica repetidamente el mismo medicamento a partir de los mismos graneles se debería considerar fabricación industrial.

¿Qué tipos de estudios clínicos aceptará la AEMPS (retrospectivos, prospectivos, de vida real, etc.)? ¿Se aceptará el concepto de grupos homólogos?

Los tipos de estudios clínicos necesarios para la autorización de un medicamento se determinarán caso por caso y dependerán del medicamento a base de alérgenos en cuestión. La AEMPS recuerda la posibilidad de solicitar asesoramiento científico para discutir tanto la idoneidad de la base legal como el tipo y diseño de los estudios clínicos antes de presentar la solicitud de registro.

En el caso de medicamentos a base de alérgenos para inmunoterapia, la AEMPS recomienda basar el diseño de los estudios clínicos en la guía de la EMA para el desarrollo clínico de productos para inmunoterapia específica para el tratamiento de enfermedades alérgicas (CHMP/EWP/18504/2006).

En cualquier caso, la AEMPS realizará la evaluación del dossier teniendo en cuenta el grado de evidencia aportado y la posibilidad de generar datos clínicos teniendo en cuenta la prevalencia de la sensibilización al alérgeno en cuestión.

Por último, en relación al concepto de grupos homólogos, indicar que, en línea con las recomendaciones dadas a este respecto por el Grupo de Coordinación de Procedimientos

Descentralizados y de Reconocimiento Mutuo humanos (CMDh) de la Heads of Medicine Agencies (HMA), sí podrá aplicarse si se cumplen todos los requisitos.

En el caso de medicamentos veterinarios se recomienda seguir lo indicado en la guía EMA específica (EMA/CVMP/IWP/170689/2016).

¿Podrán los laboratorios fabricantes de tratamientos individualizados solicitar la autorización de fabricación de medicamentos de fabricación industrial?

Previamente a la presentación del dossier para su evaluación, los laboratorios deberán solicitar al Departamento de Inspección y Control de medicamentos de la Agencia una Modificación de su autorización de fabricación (MIA) para incluir esta actividad.

de medicamentos de la Agencia una Modificación de su autorización de fabricación (MIA) para incluir esta actividad.

En el caso de medicamentos industriales, ¿qué ocurrirá si la solicitud de autorización de comercialización es declinada? ¿Podrán seguir comercializándose hasta la finalización del tratamiento de un paciente?

Se valorará caso por caso.

¿Qué criterios se emplearán para distinguir los medicamentos a base de alérgenos en industriales, semiindustriales o aislados?

Como referencia se puede consultar el apartado sobre Named-patient products de la Directriz CMDh/399/2019, Rev.0 Recommendations on common regulatory approaches for allergen products. Se recuerda que la fabricación repetida del mismo medicamento no podrá considerarse individualizada.

¿Un medicamento fabricado aisladamente se puede fabricar a partir de un granel no registrado?

Sí se pueden fabricar según se establece en el artículo 3.6 de la Orden SND/778/2023, de 10 de julio.

¿Cómo se considerarían un medicamento a base de alérgenos fabricado con un granel autorizado y otro aisladamente? ¿Seguiría considerándose un medicamento fabricado aisladamente?

Los graneles autorizados sólo pueden usarse en las mezclas previamente autorizadas.

Una mezcla de graneles de alérgenos para la que no se ha pedido autorización por su baja prevalencia, ¿podría considerarse como un medicamento fabricado aisladamente? En ese caso, ¿cuál sería el procedimiento para establecer este supuesto? ¿Quién lo establecería?

Según se indica en el artículo 3.6 de la Orden SND/778/2023, de 10 de julio, Para los medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia fabricados aisladamente, para el tratamiento individualizado de un paciente o animal, deberán cumplirse los requisitos siguientes:

- a) Los datos de información del medicamento y las unidades utilizadas deberán estar registradas y se mantendrán a disposición de la Agencia durante diez años a partir de la fecha de fabricación.
- b) La utilización de este tipo de medicamentos a base de alérgenos deberá restringirse a los casos en que no existan otras opciones de producción industrial o semiindustrial.
- c) La fabricación del medicamento se realizará en instalaciones autorizadas por las autoridades sanitarias correspondientes.
- d) La fabricación se realizará de acuerdo con normas de correcta fabricación publicadas por la Comisión Europea.

El inicio de la producción de un medicamento alérgeno de esta categoría deberá ser comunicado a la Agencia, identificando el medicamento, sus principios activos, el fabricante y el código del sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química de la Organización Mundial de la Salud (ATC, según su acrónimo en inglés) o, en su caso, el código químico anatómico-terapéutico para medicamentos veterinarios (ATCvet).

- e) El profesional sanitario o veterinario interviniente comunicará a la Agencia las sospechas de acontecimientos adversos en el caso de medicamentos veterinarios y las sospechas de reacciones adversas en el caso de medicamentos de uso humano de acuerdo a la legislación vigente, remitiendo asimismo al fabricante del producto terminado una copia de dicha comunicación.

¿El registro de un medicamento a base de alérgenos de fabricación industrial devengará en una tasa de 1131,59 € y los no sujetos a esta orden en 17.073€?

Durante la fase de regularización de los alérgenos, la solicitud de autorización devengará la tasa establecida en el Real Decreto Legislativo 1/2015 de 24 de julio, artículo 123. 1. Cuantía, epígrafe 1.3 del Grupo I. Medicamentos de uso humano, “Autorización e inscripción en el registro de un expediente simplificado”.

Por otro lado, la Agencia recuerda que una vez finalice la fase de regularización, las solicitudes de medicamentos a base de alérgenos para inmunoterapia específica de

fabricación industrial de uso humano, devengarán la tasa establecida en el epígrafe 1.1, del Grupo I: Medicamentos de Uso Humano, del artículo 123 del Real Decreto Legislativo 1/2015, “Autorización e inscripción en el registro de un expediente completo.”

Inmunoterapia específica individualizada

En la fabricación de medicamentos individualizados, ¿puede el fabricante solamente utilizar graneles autorizados a su nombre o puede utilizar graneles autorizados y registrados a nombre de otro fabricante?

No está limitado, siempre que cumpla los requisitos para fabricar preparados individualizados establecidos en la Orden SND/778/2023, de 10 de julio.

¿Cuáles son los requisitos de etiquetado de NPPs (Named-patient products)?

El contenido del etiquetado deberá garantizar la correcta identificación del medicamento y se establecerá por analogía con lo establecido en el Real Decreto 175/2001 que regula la formulación magistral. Entre los datos relevantes se consideran los siguientes:

- a) Denominación del medicamento
- b) Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria
- c) Forma farmacéutica y vía de administración
- d) Número de lote
- e) Fecha de caducidad
- f) Condiciones de conservación, si procede
- g) Nombre y número de colegiado del facultativo-prescriptor
- h) Nombre del paciente
- i) Advertencia: manténgase fuera del alcance de los niños

¿Valora la AEMPS la posibilidad de que en caso de que un producto actualmente dispensado como tratamiento individualizado (NPP) en España y que disponga de una autorización de comercialización (AC) nacional en algún país de la UE, se pudiese optar a un registro nacional en España de ese mismo producto?

Si se fabrica repetidamente el mismo medicamento a partir de los mismos graneles se debería considerar fabricación industrial y no individualizada.

Considerando que nos encontramos en el proceso de regularización nacional, de manera general se entenderá que las solicitudes de registro se podrán realizar por procedimiento nacional, sin perjuicio de que se presenten por el procedimiento de reconocimiento mutuo en aquellos casos en los que se estime oportuno teniendo en cuenta los datos de los que se disponga en el dossier de registro.

En el caso de medicamentos a base de alérgenos para tratamiento de un paciente alérgico pediátrico, ¿se deberá de disponer de un plan de investigación pediátrico (PIP) aprobado, previo a la solicitud de registro? ¿Existen opciones alternativas?

La necesidad de presentar un PIP viene determinada por la base legal por la que se presenta a registro el medicamento, tal y como se indica en el Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.

Rogamos aclaren el concepto de “medicamentos a base de alérgenos de inmunoterapia fabricados aisladamente, para el tratamiento individualizado” (art. 3.1.c). ¿Podrían dar unos ejemplos?

Como referencia se puede consultar el apartado sobre Named-patient products de la Directriz CMDh/399/2019 mencionada previamente. Nos referimos, por ejemplo, al tratamiento de una alergia ocupacional donde el tratamiento se prepara para un paciente concreto y no hay posibilidad de fabricación industrial.