

I. DISPOSICIONS GENERALS

MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA, RELACIONS AMB LES CORTS I IGUALTAT

5568 *Reial decret 258/2019, de 12 d'abril, pel qual es modifica el Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca.*

El Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca, va integrar en una única disposició els requisits aplicables a la fabricació i la importació de medicaments i principis actius d'ús farmacèutic. Fins ara, en el Reial decret esmentat s'han recollit els estàndards de qualitat continguts en els principis i les directrius de les normes de fabricació correcta de la Unió Europea aplicables als medicaments d'ús humà, als medicaments veterinaris i als medicaments en recerca.

Els aspectes bàsics corresponents a la fabricació i la importació de medicaments d'ús humà van ser objecte de regulació a 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. La fabricació i la importació de medicaments veterinaris van ser regulades al seu torn en la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris. El contingut d'aquestes directives es va incorporar posteriorment al nostre ordenament jurídic intern mitjançant la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris, en l'actualitat text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, aprovat pel Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol.

El Reial decret 824/2010, de 25 de juny, va completar la transposició de la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, i va posar terme a la separació normativa en matèria de fabricació i importació de medicaments d'ús humà i medicaments veterinaris, així com de principis actius d'ús farmacèutic, i medicaments d'ús humà en recerca. Tanmateix, la fabricació dels medicaments d'ús humà i dels medicaments en recerca ha estat objecte d'una nova regulació per part de la Unió Europea que separa i diferencia la normativa aplicable a cadascun d'aquests tipus de medicaments.

Així, recentment s'ha publicat la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comissió, de 15 de setembre de 2017, per la qual es complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell pel que fa als principis i les directrius de les pràctiques correctes de fabricació dels medicaments d'ús humà. Aquesta Directiva deroga al seu torn la Directiva 2003/94/CE de la Comissió, de 8 d'octubre de 2003, per la qual s'estableixen els principis i les directrius de les pràctiques correctes de fabricació dels medicaments d'ús humà i dels medicaments en recerca d'ús humà.

Així mateix, s'ha publicat el Reglament delegat (UE) 2017/1569 de la Comissió, de 23 de maig de 2017, pel qual es complementa el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, per especificar els principis i les directrius de les normes de fabricació correcta i les disposicions d'inspecció dels medicaments en recerca d'ús humà. Les disposicions d'aquest Reglament complementen el règim jurídic dels medicaments en recerca, regulats pel Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, sobre els assajos clínics de medicaments d'ús humà, i pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE.

Amb l'aprovació d'aquestes normes se separen els requisits relatius a les normes de fabricació correcta dels medicaments d'ús humà i dels medicaments en recerca, regulats

fins ara de manera conjunta al Reial decret 824/2010, de 25 de juny, que s'ha de modificar per reflectir aquesta nova situació.

En aquest context, i amb la finalitat de transposar la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comissió, de 15 de setembre de 2017, és necessari suprimir del Reial decret 824/2010, de 25 de juny, les referències a la fabricació dels medicaments en recerca, ja que aquesta fabricació la regula el Reglament delegat (UE) 2017/1569 de la Comissió, de 23 de maig de 2017, de compliment obligat en tots els seus elements i directament aplicable a cada Estat membre. A més, cal actualitzar la definició del concepte de «sistema de qualitat farmacèutica», així com alguns termes a fi de reflectir l'evolució internacional i l'ús real que en fan els inspectors i els fabricants.

Aquest Reial decret s'ajusta als principis de bona regulació a què es refereix l'article 129 de la Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del procediment administratiu comú de les administracions públiques, en particular als principis de necessitat, eficàcia, proporcionalitat, seguretat jurídica, transparència i eficiència. I així, persegueix un interès general, ja que cerca garantir l'aplicació de les pràctiques correctes de fabricació dels medicaments d'ús humà. A més, suposa una regulació imprescindible tenint en compte que la seva finalitat principal és transposar la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comissió, de 15 de setembre de 2017. Així mateix, durant el seu procediment d'elaboració s'ha afavorit la participació activa dels potencials destinataris de la norma a través del tràmit d'informació pública i no s'estableixen noves càrregues administratives.

Aquest Reial decret es dicta d'acord amb la competència exclusiva que té l'Estat en matèria de legislació sobre productes farmacèutics, de conformitat amb el que disposa l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola.

En el procés de tramitació d'aquesta norma s'han consultat, entre d'altres, les comunitats autònomes i les ciutats de Ceuta i Melilla. Així mateix, aquest Reial decret ha rebut l'informe del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut i del seu Comitè Consultiu. A més, aquest Reial decret s'ha sotmès al tràmit d'informació pública i, d'aquesta manera, s'ha afavorit la participació activa dels potencials destinataris de la norma, de conformitat amb l'article 26.6 de la Llei 50/1997, de 27 de novembre, del Govern.

En virtut d'això, a proposta de la ministra de Sanitat, Consum i Benestar Social i del ministre d'Agricultura, Pesca i Alimentació, amb l'aprovació prèvia que preveu l'article 26.5, cinquè paràgraf, de la Llei 50/1997, de 27 de novembre, d'acord amb el Consell d'Estat, i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres a la reunió del dia 12 d'abril de 2019,

DISPOSO:

Article únic. *Modificació del Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca.*

El Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca, queda modificat de la manera següent:

U. El paràgraf c) de l'apartat 1 de l'article 1 queda redactat de la manera següent:

«c) Les normes de fabricació correcta dels medicaments d'ús humà i dels medicaments veterinaris.»

Dos. El paràgraf b) de l'apartat 2 de l'article 1 queda redactat de la manera següent:

«b) Les persones físiques o jurídiques que realitzin les anàlisis qualitatives i quantitatives pertinents per a la importació de medicaments i medicaments en investigació.»

Tres. Els apartats 5 i 10 de l'article 2 queden redactats de la manera següent:

«5. Sistema de qualitat farmacèutica: conjunt de mesures adoptades amb l'objectiu de garantir que els medicaments tinguin la qualitat exigida per a l'ús al qual estan destinats.

10. Normes de fabricació correcta: la part del sistema de qualitat que assegura que els medicaments són elaborats, importats i controlats d'acord amb les normes de qualitat apropiades per a l'ús al qual estan destinats.»

Quatre. L'apartat 3 de l'article 21 queda redactat de la manera següent:

«3. No és necessari sol·licitar la modificació de les autoritzacions de comercialització dels medicaments per a la intervenció d'un tercer, de forma transitòria, en operacions de fabricació o control amb caràcter excepcional i per un període màxim de sis mesos i per a unitats i lots concrets, a petició motivada del titular de l'autorització de comercialització del medicament, si bé és preceptiva l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. L'autorització pot ser renovable a petició motivada del titular de l'autorització de comercialització del medicament.»

Cinc. L'apartat 1 de l'article 26 queda redactat de la manera següent:

«1. Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors han de vetllar perquè totes les operacions de fabricació, importació i/o control de medicaments es portin a terme de conformitat amb aquestes normes de fabricació correcta, així com amb les condicions de les autoritzacions de comercialització. Aquestes obligacions són aplicables així mateix a la fabricació i/o importació dels medicaments destinats exclusivament a l'exportació.

En relació amb els medicaments en investigació, s'han de respectar els principis i les directrius de les normes de fabricació correcta i les disposicions d'inspecció dels medicaments en investigació d'ús humà, recollits al Reglament delegat (UE) 2017/1569 de la Comissió, de 23 de maig de 2017, pel qual es complementa el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, per especificar els principis i les directrius de les normes de fabricació correcta i les disposicions d'inspecció dels medicaments en investigació d'ús humà.»

Sis. L'article 27 queda redactat de la manera següent:

«Article 27. *Actualització de les especificacions autoritzades.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors de medicaments han de revisar periòdicament els seus mètodes de fabricació, per tal d'adaptar-los al progrés científic i tècnic.

2. Quan, com a conseqüència del que disposa l'apartat anterior, sigui necessària la modificació de l'autorització de comercialització d'un medicament s'ha de sol·licitar la modificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb la normativa aplicable.»

Set. L'article 28 queda redactat de la manera següent:

«Article 28. *Sistema de qualitat farmacèutica.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors de medicaments han d'establir, aplicar i mantenir un sistema eficaç de qualitat farmacèutica, en el qual han de participar activament la direcció i el personal dels diferents departaments implicats, d'acord amb el contingut de la guia detallada de normes de fabricació correcta.

2. El volum d'activitat i el tipus d'operacions que realitzi el laboratori s'han de tenir en compte per desenvolupar o modificar el sistema de qualitat. Per a això,

s'han d'aplicar els principis d'anàlisi i gestió de riscos més adequats, segons els estàndards científics i tècnics generalment acceptats. S'ha de treballar d'acord amb objectius de millora contínua del sistema de qualitat, basats en procediments de monitorització i anàlisi de l'eficàcia del sistema. El sistema de qualitat farmacèutica d'un laboratori ha d'incloure, així mateix, les activitats contractades a tercers.

3. La política del sistema de qualitat ha de quedar recollida en un manual de qualitat, o document similar.»

Vuit. L'article 29 queda redactat de la manera següent:

«Article 29. *Personal.*

1. Els fabricants i/o importadors han de disposar de personal suficient, competent i amb les qualificacions adequades a totes les seves instal·lacions de fabricació per aconseguir l'objectiu del sistema de qualitat farmacèutica.

2. Les tasques del personal directiu i de supervisió, inclòs el personal qualificat, responsable de l'aplicació de les normes de fabricació correcta s'han de definir en la descripció de funcions. Les relacions jeràrquiques s'han de definir en un organigrama. Els organigrames i les descripcions de funcions s'han d'aprovar d'acord amb els procediments interns del fabricant i/o importador.

3. El personal, a què es refereix l'apartat 2, ha de disposar dels poders suficients per realitzar correctament les seves funcions.

4. El personal ha de rebre formació, inicial i permanent, d'eficàcia comprovada, relativa, en particular, a la teoria i aplicació dels conceptes de garantia de la qualitat i de normes de fabricació correcta.

5. S'han d'establir, i aplicar, programes d'higiene adaptats a les activitats que es portin a terme. Aquests programes han d'incloure, en particular, procediments relatius a la salut, les pràctiques d'higiene i el vestuari del personal.»

Nou. L'article 31 queda redactat de la manera següent:

«Article 31. *Documentació.*

1. Els fabricants i/o importadors han d'establir i mantenir un sistema de documentació basat en especificacions, fórmules de fabricació, instruccions d'elaboració i condicionament, procediments i protocols relatius a les diferents operacions d'elaboració que es portin a terme. El sistema de documentació ha de garantir la qualitat i la integritat de les dades. Els documents han de ser clars, exempts d'errors i actualitzats.

Han d'estar disponibles procediments, prèviament establerts, per a les operacions i les condicions generals d'elaboració, així com els documents específics per a la fabricació de cada lot. Aquest conjunt de documents han de permetre reconstituir el procés de fabricació de cada lot.

2. La documentació relativa als lots s'ha de conservar, almenys, fins a un any després de la data de caducitat o fins a cinc anys des de la certificació a què es refereix l'article 18.2, en funció del període que sigui més llarg.

3. Quan s'utilitzi un sistema de tractament de dades electrònic, fotogràfic o d'un altre tipus, en lloc de la documentació escrita, els fabricants i/o importadors primer han d'obtenir la validació del sistema, i demostrar que les dades estan adequadament emmagatzemades durant el període previst. Les dades emmagatzemades mitjançant aquests sistemes han de ser fàcilment accessibles, en forma llegible, i s'han de posar a disposició de les autoritats competents quan les sol·licitin. Les dades emmagatzemades en suport electrònic han d'estar protegides mitjançant mètodes, com la duplicació, la realització de còpies de seguretat i la transferència a un altre sistema d'emmagatzematge, de forma que no pateixin pèrdues, danys o accessos no autoritzats, i s'han de mantenir registres d'auditoria.»

Deu. L'article 32 queda redactat de la manera següent:

«Article 32. *Producció.*

1. Les diferents operacions de producció s'han de portar a terme d'acord amb instruccions i procediments prèviament establerts i de conformitat amb les normes de fabricació correcta. S'ha de disposar de recursos adequats i suficients per a la realització de controls durant el procés de fabricació. Les desviacions del procés i els defectes dels productes s'han de documentar i han de ser objecte d'una investigació en profunditat.

2. S'han d'adoptar les mesures tècniques o organitzatives oportunes per evitar contaminacions encreuades i mescles de productes.

3. Qualsevol nova fabricació o modificació rellevant d'un procés de fabricació ha de ser validada. Les fases crítiques dels processos de fabricació han de ser revalidades periòdicament.»

Onze. L'article 33 queda redactat de la manera següent:

«Article 33. *Control de qualitat.*

1. Els fabricants i/o importadors han d'establir, i mantenir, un sistema de control de la qualitat, que ha d'estar sota la responsabilitat d'una persona que tingui les qualificacions necessàries i sigui independent del procés de producció.

2. Els laboratoris han d'adoptar els sistemes de control de conformitat amb les especificacions autoritzades que, com a mínim, han de comprendre:

a) El control de fabricació final i en procés, que s'ha d'establir en els seus punts clau.

b) El control analític de qualitat, que ha de garantir que tots els exemplars d'un medicament són idèntics en la composició i reuneixen els requisits exigits per les disposicions legals.

3. La unitat de control de qualitat ha de disposar d'un o més laboratoris de control, amb el personal i equip adequats per portar a terme les anàlisis i proves necessàries en relació amb els materials de partida i els materials de condicionament, així com els controls dels productes intermedis i acabats.

4. En el cas dels medicaments, inclosos els importats de tercers països, es pot recórrer a laboratoris contractats, autoritzats d'acord amb els articles 21 i 34.

5. Durant el control definitiu dels medicaments acabats, previ a la venda o distribució, el sistema de control de qualitat, a més dels resultats analítics, ha de tenir en compte els altres elements indispensables, com les condicions de producció, els resultats dels controls durant el procés, l'examen dels documents de fabricació i la conformitat dels productes amb les seves especificacions, inclòs el condicionament final.

6. S'han de conservar mostres de cada lot dels medicaments acabats almenys durant un any a partir de la data de caducitat i dels materials de partida (que no siguin dissolvents, gasos o aigua) durant un mínim de dos anys des de l'alliberament del medicament, i han d'estar a disposició de les autoritats inspectores.

Els períodes esmentats es poden escurçar si la seva estabilitat, esmentada en l'especificació pertinent, és inferior al període establert.

Les mostres de referència han de ser de la mida suficient per permetre, almenys, repetir dues anàlisis completes i la conservació s'ha de fer en les condicions necessàries per mantenir-ne l'estabilitat.

7. Per a determinats materials de partida, determinats medicaments fabricats individualment o en petites quantitats, o quan l'emmagatzematge pugui plantejar problemes especials, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar altres condicions de mostreig i de conservació de les mostres.

8. Tota unitat de control de qualitat ha de mantenir protocols de les mostres analitzades, on han de consignar, a més de la individualització detallada i precisa d'aquestes, el següent:

- a) Els resultats de les anàlisis executades, incloses observacions i dades de cada prova efectuada.
- b) La referència al patró de control aplicat.
- c) Nom i signatura de les persones que hagin efectuat l'anàlisi.
- d) Informe final, datat i signat pel tècnic responsable del departament o del laboratori extern, segons escaigui.»

Dotze. L'article 34 queda redactat de la manera següent:

«Article 34. *Subcontractació.*

Qualsevol operació de fabricació o importació o operació relacionada s'ha de portar a terme en virtut d'un contracte escrit i ha de complir les condicions descrites a la secció 6a del capítol II.»

Tretze. L'article 35 queda modificat de la manera següent:

«Article 35. *Reclamacions i retirada de medicaments.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants han d'implantar un sistema de registre i examen de les reclamacions, així com un sistema eficaç de retirada ràpida i permanent de medicaments de la xarxa de distribució.

2. Cada fabricant i/o importador ha de registrar i investigar tota reclamació relativa a deficiències, així com tota decisió i mesura adoptada com a resultat de la reclamació.

3. Els titulars d'autoritzacions de comercialització, o els fabricants i/o importadors per a medicaments no comercialitzats a Espanya, han d'informar immediatament l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris de qualsevol deficiència que pugui provocar la retirada del mercat d'un medicament, d'acord amb el que estableix l'article 51, amb indicació dels països de destí dels medicaments. El titular de l'autorització de comercialització ha d'informar, així mateix, sobre les restriccions anormals de subministrament de qualsevol medicament, tan aviat com en tingui coneixement.»

Catorze. L'article 36 queda redactat de la manera següent:

«Article 36. *Autoinspecció.*

Els fabricants i/o importadors han d'efectuar autoinspeccions repetides, que han de formar part del sistema de qualitat farmacèutica, per al control de l'aplicació i el respecte de les normes de fabricació correcta i per proposar qualsevol mesura correctora o acció preventiva necessària. S'ha de portar un registre de les autoinspeccions i de tota mesura correctora que s'adopti com a conseqüència d'aquestes.»

Quinze. L'article 43 queda redactat de la manera següent:

«Article 43. *Aspectes generals de les inspeccions.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes, en l'àmbit de les seves competències respectives, han de realitzar inspeccions als laboratoris farmacèutics amb la finalitat de verificar el compliment de les normes de fabricació correcta. Aquestes inspeccions han de ser periòdiques cada tres anys, si bé aquest termini es pot augmentar o reduir per raons de risc justificades. La seva realització es pot comunicar amb

antelació o es poden dur a terme sense avisar. En la seva realització s'ha de tenir en compte la recopilació dels procediments de la Unió que ha publicat la Comissió Europea en matèria d'inspeccions i intercanvi d'informació.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes, en l'àmbit de les seves competències respectives, també han de realitzar inspeccions als fabricants, importadors i distribuïdors de principis actius a fi de verificar el compliment de les normes de fabricació correcta i bones pràctiques de distribució aplicables. La freqüència d'aquestes inspeccions s'ha d'establir d'acord amb una anàlisi de riscos. La seva realització es pot comunicar amb antelació o es poden dur a terme sense avisar.

3. Al final de cada una de les inspeccions, s'ha d'aixecar una acta d'inspecció reglamentària, que han de signar l'inspector o inspectors actuants i el director tècnic de la planta o el tècnic responsable o, si s'escau, la persona responsable de l'empresa fabricant, importadora o distribuïdora de principis actius. S'hi han de fer constar els fets i troballes més rellevants que hagin resultat de les actuacions inspectores, així com, si s'escau, l'adopció de mesures cautelars necessàries de conformitat amb el que estableix l'article 14.

4. Després de cada inspecció, els inspectors han de redactar, si s'escau, un informe sobre el compliment de les normes de fabricació correcta, publicades pel Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social, d'acord amb el format establert en l'àmbit europeu. Abans d'adoptar l'informe, l'autoritat competent ha de donar a l'entitat inspeccionada corresponent l'oportunitat de presentar comentaris. En cas que l'informe reculli deficiències relatives a incompliments de les normes de fabricació correcta o de la normativa aplicable a la fabricació de medicaments, l'entitat inspeccionada ha d'informar sobre les mesures que hagi adoptat o prevegi adoptar per a la seva correcció, així com dels terminis per a la seva implantació.

Quan en una inspecció sigui necessari efectuar una presa de mostres, aquesta s'ha de fer de conformitat amb el que estableix l'article 48.

5. Anualment s'ha d'elaborar, amb la participació de totes les autoritats competents, un pla d'inspecció de normes de fabricació correcta, basat en criteris de gestió de riscos.

6. Les autoritats competents s'han d'auxiliar mútuament als efectes d'inspecció.

7. Les autoritats de les comunitats autònomes i de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris han d'intercanviar la informació corresponent sobre les inspeccions realitzades en virtut del que estableixen els apartats anteriors.

8. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes, d'acord amb el marc competencial vigent, han d'establir i implementar un sistema de qualitat ben dissenyat que ha de ser de compliment obligat per al personal i la direcció dels serveis d'inspecció. El sistema de qualitat s'ha d'actualitzar quan sigui necessari.»

Setze. S'incorpora un nou apartat 7 a l'article 47 amb la redacció següent:

«7. Igualment, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot compartir els resultats de les seves inspeccions i de les inspeccions realitzades per les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes d'acord amb els procediments d'intercanvi d'informació establerts i acordats entre les autoritats nacionals sanitàries dels estats membres de la Unió Europea, l'Agència Europea de Medicaments i els països amb els quals aquestes parts tinguin signats acords de reconeixement mutu.»

Disposició final primera. *Incorporació de dret de la Unió Europea.*

Mitjançant aquest Reial decret s'incorpora al dret espanyol la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comissió, de 15 de setembre de 2017, per la qual es complementa la

Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell pel que fa als principis i les directrius de les pràctiques correctes de fabricació dels medicaments d'ús humà.

Disposició final segona. *Entrada en vigor.*

Aquest Reial decret entra en vigor transcorreguts sis mesos des de la data de publicació en el «Diari Oficial de la Unió Europea» de l'anunci a què fa referència l'article 82, apartat 3, del Reglament (UE) 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, sobre els assajos clínics de medicaments d'ús humà, i pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE.

Madrid, 12 d'abril de 2019.

FELIPE R.

La vicepresidenta del Govern i ministra de la Presidència,
Relacions amb les Corts i Igualtat,
CARMEN CALVO POYATO