



Novedades,
retos presentes
y futuros para
un servicio de
Inspección.
Visión de la
AEMPS

Dr. Manuel Ibarra Lorente,
Jefe de Departamento de Inspección y Control
De Mediamentos

ÍNDICE



Introducción

AEMPS como autoridad competente en materia de medicamentos.
Actividades de inspección.



Principales retos actuales

Actividades de inspección.
Problemas de suministro.



Novedades

Revisión legislativa. Impacto en problemas de suministro y en actividades de inspección



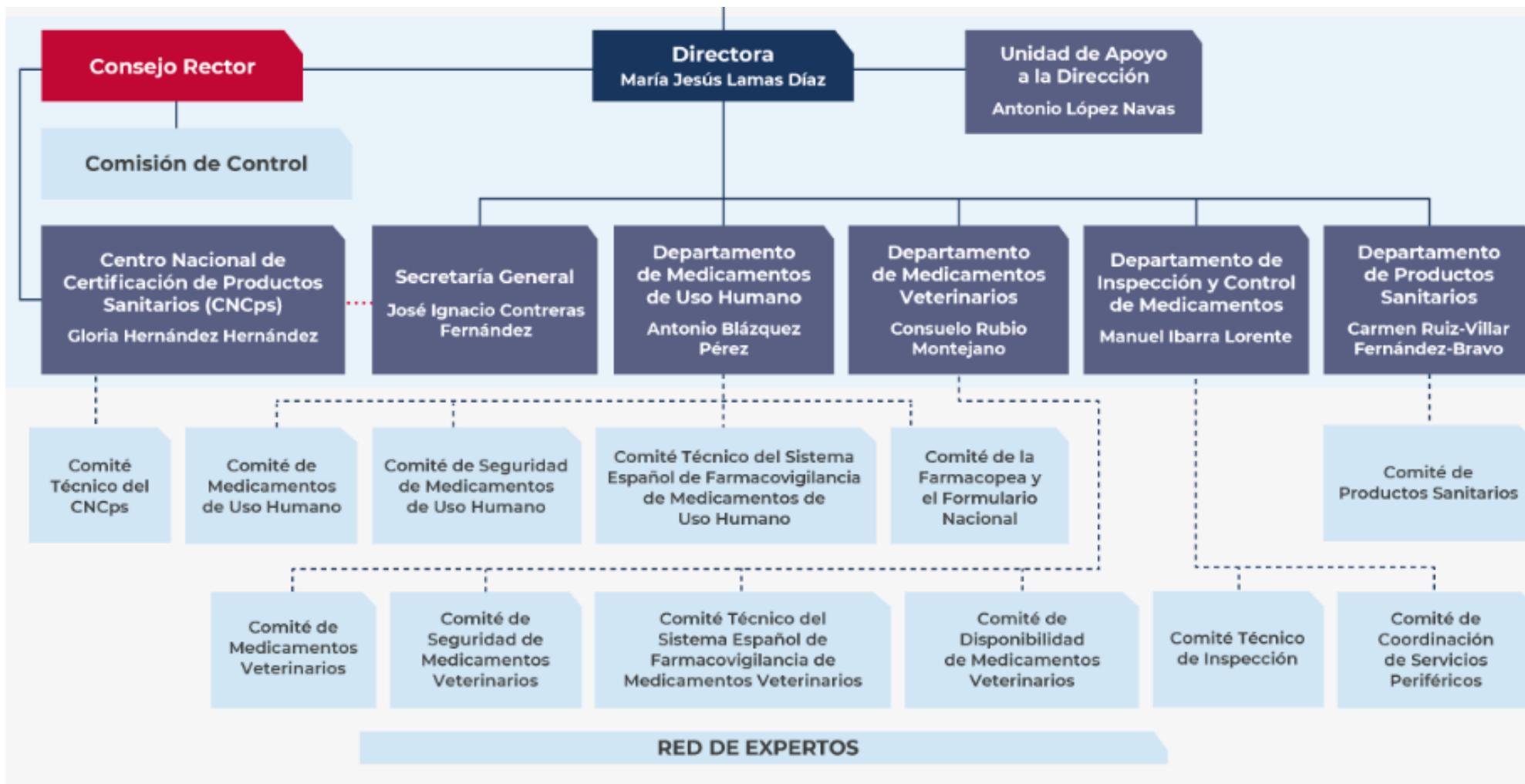
Visión de futuro

Desarrollos tecnológicos, nuevos enfoques.



Introducción

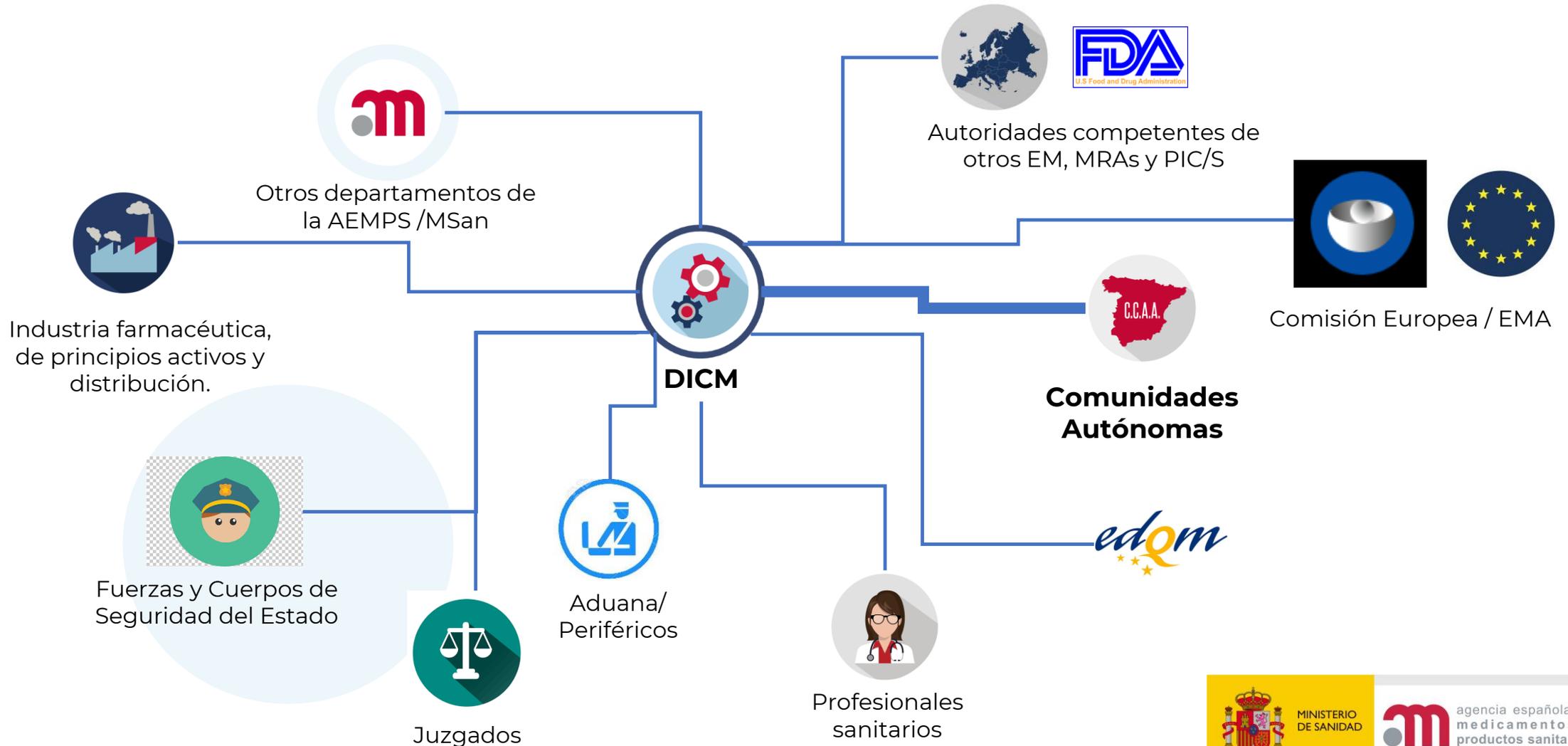
Estructura



Departamento de Inspección y Control de Medicamentos

- Área de Inspección de NCF-BPL.
- Área de Control de Medicamentos.
- Área de Inspección de BPC-BPFV
- Área de Estupefacientes y Psicotropos.
- Área de Medicamentos Ilegales y Falsificados.
- Unidad de Calidad y Secretaría del Comité Técnico de Inspección.

Relación con otros agentes



Área de Inspección de NCF y BPL

- Inspecciones de NCFs:
 - Ámbito de competencias de la AEMPS.
 - **Preceptivas** previo a emisión de autorización o en modificación relevante de instalaciones.
 - Motivadas (p.e. alertas, sospechas de incumplimientos).
 - Fabricantes/importadores de medicamentos. Incl. Control de calidad; fabricantes de APIs.
 - ATMPs.
 - España – con CCAA- y terceros países (exc. acuerdos MRA).

Aspectos a verificar en inspecciones: NCF y dossier de registro.

- Fabricación de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Fabricación de principios activos.
 - Para la UE (fabricantes en UE y en terceros países).
 - Medicamentos solo para exportación.
- Aspectos relativos a calidad, procedimiento de fabricación.
- Identificación de proveedores.
- Especificaciones (MP, PT, controles en proceso)

**Verificar
información
de MA**

Procedimiento de inspección



Aspectos “prácticos” de las inspecciones.



V-32-17.REPROCESADO	20/11/2017 18:08
31-17.REPROCESADO	17/11/2017 18:12
932 1 16 REPROCESADO	12/09/2016 19:44
R-150-V-11-18.REC.REPROCESADO	21/05/2018 21:41
2-18 REPROCESADO	18/04/2018 14:18
2-18.FR -reprocesado	18/04/2018 13:47
34-17-2.REPROCESADO	22/11/2017 21:42
4-17-1.REPROCESADO	22/11/2017 19:39
34-17.REPROCESADO	22/11/2017 16:57
17.REPROCESADO	21/11/2017 19:00

AGENCIA ESPAÑOLA DE M

CONTROL DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN						
SECCIÓN:004.....			ÁREA: MEZCLAS ABAJO			
MES/AÑO: OCTUBRE 2018.....			PROTOCOLO Nº: FA 004.03			
FECHA	SUELO	PAREDES	CRISTALES	TECHOS	FIRMA OPERARIO	FIRMA ENCARGADO
4-10-2018	X	X	X	X	MF-SR-MSGF	[Firma]
10-2018	X	X	X	X	DS/PL/G/H/S	[Firma]
10-2018	X	X	X	X	Jesús/Quiz	[Firma]
10.2018	X	X	X	X	DS/SR/MP	[Firma]

Desarrollo de una visita de inspección

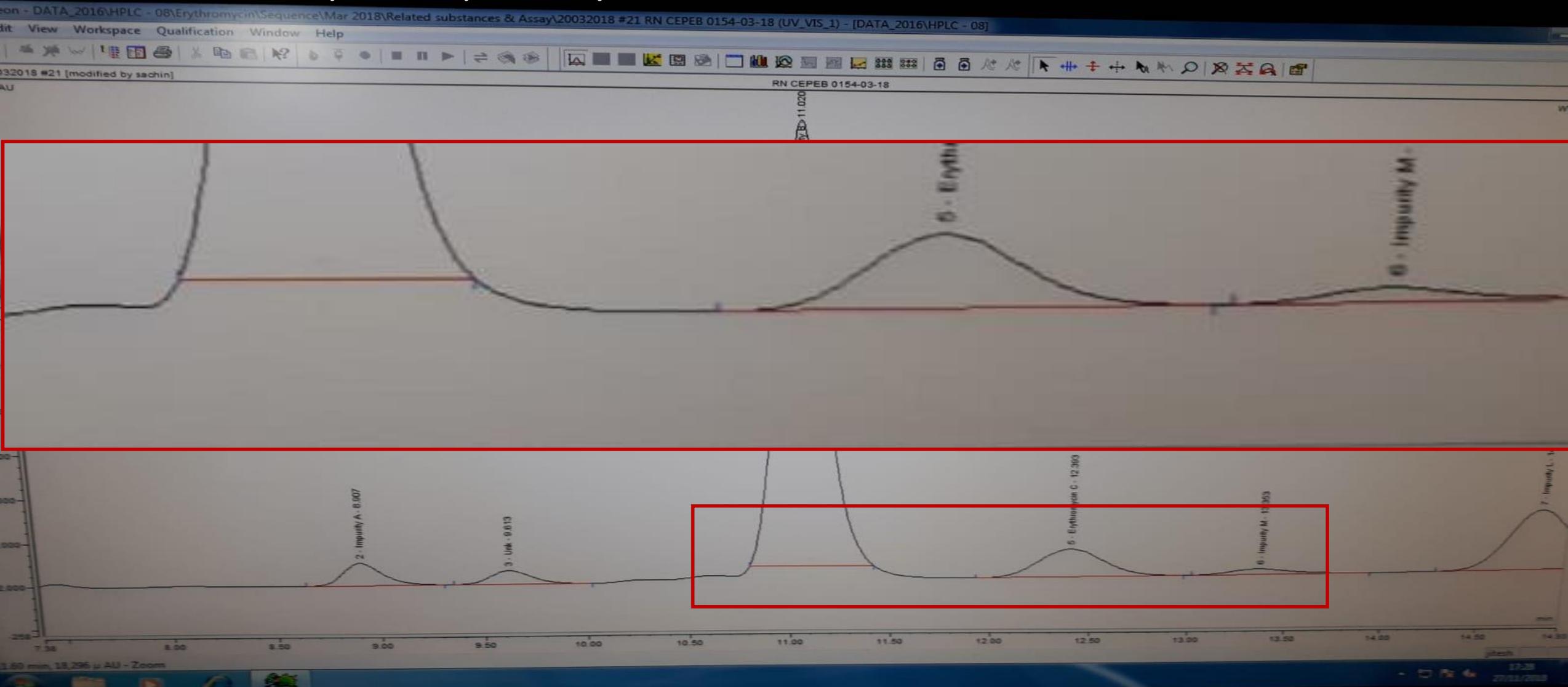
- Ejercicio de **muestreo**.
 - Revisiones de calidad de producto.
 - Desviaciones.
 - OOS.
 - Reclamaciones.
 - Registros de fabricación.
 - Registros de control de calidad, personal, proveedores...
 - Salas /áreas de fabricación, servicios...
 - Selección de cualificaciones o validaciones.
 - Riesgo de integridad de datos.
 - [...]
- Tiempo y recursos **limitados** → necesidad de **maximizar** la capacidad de verificar la implantación de NCF y sistema de calidad.



Enfoque basado en **riesgo**.



Ensayo de impurezas y sustancias relacionadas.



Ajuste manual de línea base.

No definidos casos en los que puede hacerse y nivel de supervisión asociado..

Deficiencias – gradación

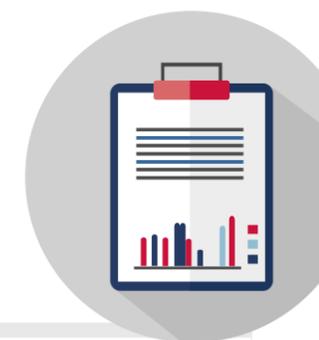
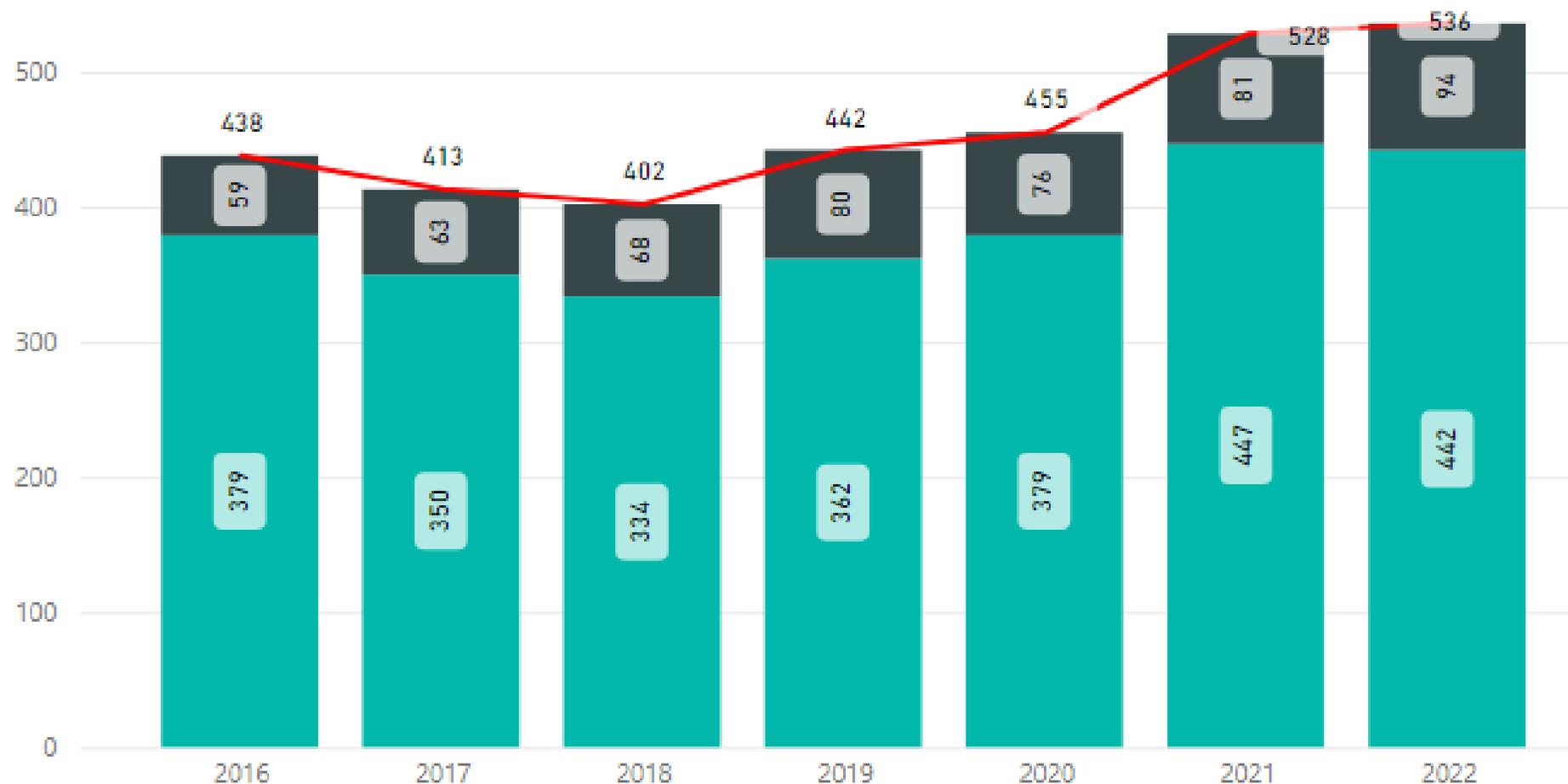
1. **Critical Deficiency:** A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.
2. **Major Deficiency:** A non-critical deficiency:
 - a) which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;
 - b) or which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;
 - c) or (within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;
 - d) or which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;
 - e) or a combination of several “other” deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;
3. **Other Deficiency:** A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice. (A deficiency may be “other” either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).



Inspecciones nacionales

Nº Inspecciones por AÑO y TIPO

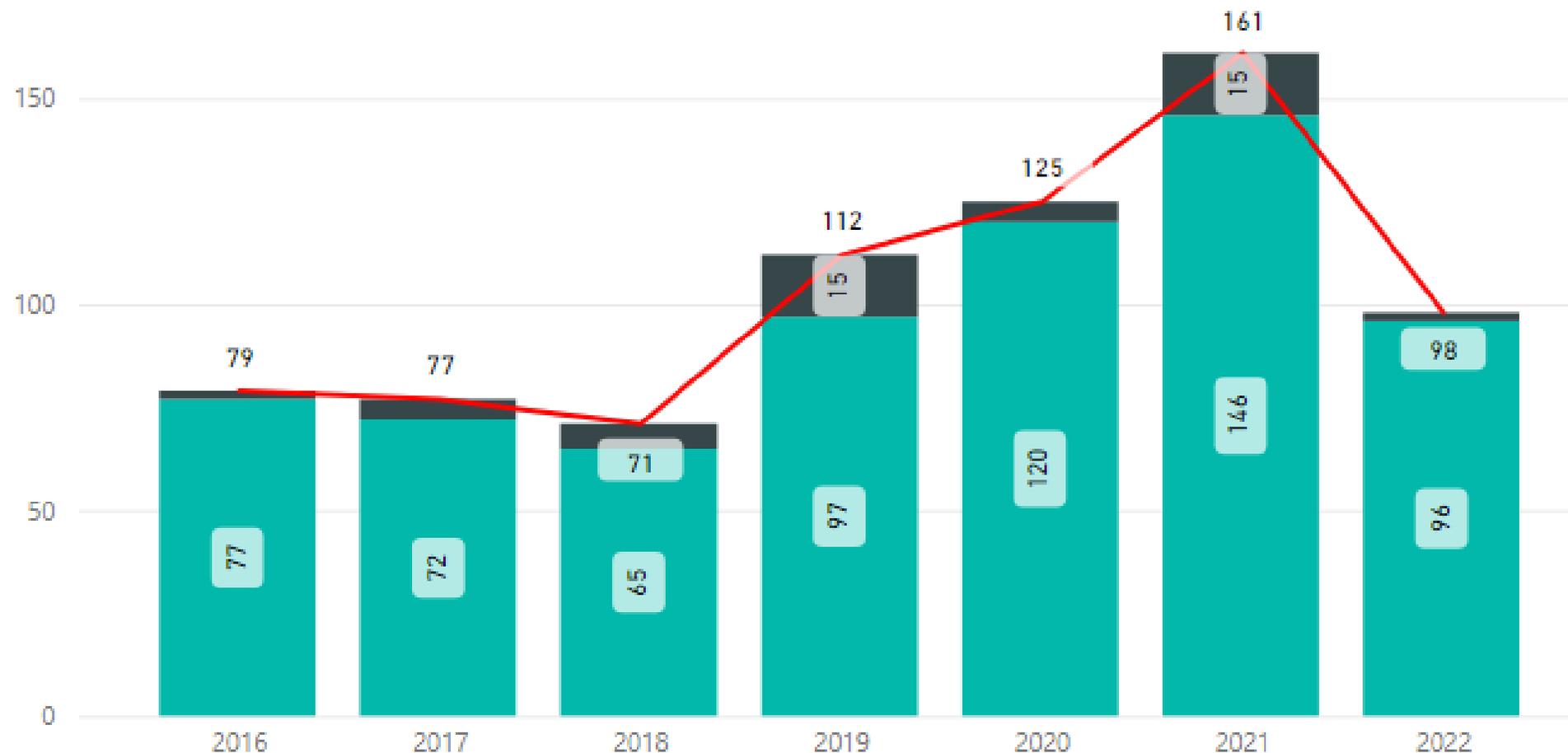
TIPO ● NCF ● Sustancias activas ● Nº Inspecciones



Inspecciones internacionales

Nº Inspecciones por AÑO y TIPO

TIPO ● NCF ● Sustancias activas ● Nº Inspecciones





Principales retos actuales

Principales retos actuales- DICM

1. Problemas de suministro.
2. Complejidad en las cadenas de fabricación/suministro.
Internacionalización.
3. Centros a inspeccionar- carga de trabajo.
4. Innovaciones tecnológicas. Nuevos abordajes.
5. Enfoque de ciclo de vida del producto.

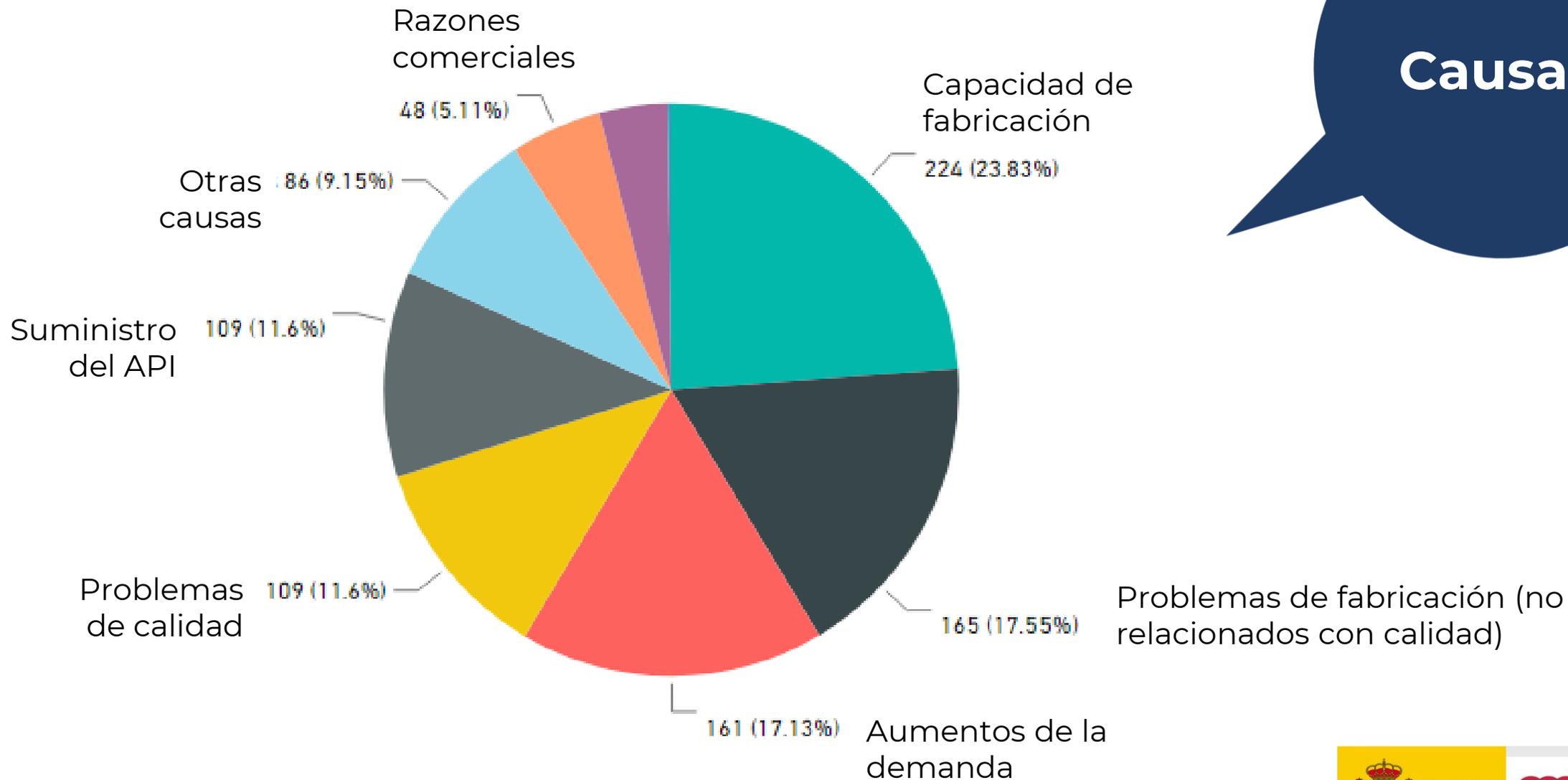




**Problemas de
suministro**

- **Multifactorial**
- Dependencia de proveedores externos
- Business environment:
 - ✓ Productos regulados.
 - ✓ Entidades autorizadas.
 - ✓ Mercados “imperfectos”
 - ✓ Procesos “Lean” – se asumen riesgos
- Existencia de alternativas.
 - ✓ Escenarion nacional.
 - ✓ Transferencia de productos “legacy”
- Eficacia de los mecanismos regulatorios actuales?
- Prioridad en la agenda política





Lean processing?

¿Son los procesos “Lean” un factor de riesgo para problemas en la cadena de suministro?

¿Demasiados recursos?

¿Sobre-Producción?

¿Exceso de stock?

¿Just-in-time?

¿Dimensión de capacidad de fabricación?

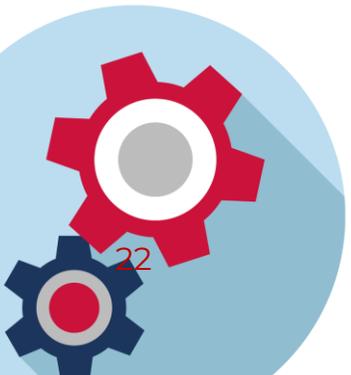
Puede funcionar en escenarios estables, pero no cuando ...

- Aparecen picos imprevistos en demanda.
- Largas/complejas cadenas de suministro
- Catástrofes, conflictos...

A SHORTAGE IS COMING

**¿Qué
hacemos
desde la
AEMPS?**

- Flexibilidad regulatoria:
 - Autorizaciones de comercialización excepcionales..
 - Fabricación excepcional.
 - Priorizar gestión de variaciones, inspecciones.
 - Asesoramiento científico/regulatorio.
- Importación de medicamentos extranjeros.
- Limitación de exportaciones/comercio paralelo.
- Coordinación con otros titulares- aumento de suministro.
- Distribución controlada- cooperación MAH, WDA.
- Notas informativas.
- Coordinación con SNS, profesionales sanitarios.



Mandato extendido de la EMA - shortages

- **Preparación /prevención/coordinación y gestión**
 - Impacto de emergencias de salud pública y eventos importantes asociados con medicamentos y productos sanitarios.
- **Monitorización/información:**
 - Problemas de suministro de medicamentos y p.s.
- **Estructuras**
 - Medicines Shortages Steering Group (MSSG) (EMA, EC, MS...)
 - **EU Single Point of Contact (SPOC) Network** **



Critical medicines

EMA/HMA Task force on availability



European Shortages Monitoring Platform (ESMP)

- **IT platform, interoperable, para monitorizar, informar y gestionar**
 - Problemas de suministro actuales o potenciales de la lista de medicamentos críticos durante crisis de salud pública u otras crisis.
 - Problemas de suministro actuales o potenciales de medicamentos que puedan llevar a crisis de salud pública.
- **MSSG**
 - Listado de medicamentos (emergencias, UCIs) y en crisis de salud pública..
 - Información para monitorizar suministro y demanda.
 - Identificación de problemas de suministro (listas + ESMP)
- **Criterios de desarrollo:**
 - Coordinación con NCAs
 - Interoperabilidad.



ESMP –II Obligaciones de los titulares

- **MAH (i-SPOCs):** para medicamentos críticos- crisis de salud pública
 - Nombre del medicamento.
 - Fabricantes activos (materias primas, API...).
 - Estados miembros donde se comercializa.
 - Detalles del problema de suministro (start/end, causa).
 - Ventas, cuota de mercado.
 - Stock disponible
 - Previsiones de suministro, incluyendo situaciones de vulnerabilidad.
 - Previsión de demanda.
 - Existencia de alternativas.
 - Planes de prevención/mitigación de Problemas de Suministro.
- **Información de otros actores (WDA, OF, SFH).**
- **Seguimiento de recomendaciones de MSSG.**



ESMP-III Obligaciones para autoridades

- **Autoridades competentes (SPOCs):** para medicamentos críticos- medicamentos en crisis de salud
 - Volumen de ventas- demanda y previsiones.
 - Ventas y prescripciones.
- **Otros agentes (via autoridades competentes, a solicitud) :**
 - Información relevante, incluyendo stocks a...
 - Mayoristas.
 - Oficinas de Farmacia- Servicios de Farmacia Hospitalaria.



Suministro- visión de la inspección (GMP, GDP)

**GXP
Compliance**

Bare minimum?

- **Control de los riesgos regulatorios- enforcement.**
- Obligaciones de servicio público- Art. 81 D 2001/83/CE- Area of responsibility
- Evaluación caso por caso (...”Meet ordinary orders”)
- Cualificación de proveedores/clientes. Comunicación **CMOs!!!**
- Gestión de stocks. Stocks de seguridad..
- Notificación de las exportaciones.
- Lean- evitar generar residuos. *Right first time!!*
- Capacidades redundantes para ciertos equipos/procesos (p.e. back up cold rooms/freezers)



Suministro- visión de la inspección (GMP, GDP)

Gestión de
PS

- Si no pueden servirse todos los pedidos, procedimientos de **distribución controlada**.
 - Histórico de Pedidos? First come-first serve?
- Commercial vs Health-based orders.
 - “Transfers” orders by MAH
- Priorizar pedidos, ¿acuerdo con NCAs? (e.g. hospitales).
- Acordar estrategia de Comunicación MAH-clientes.



Suministro- visión de la inspección (GMP, GDP)

Extra
Mile

- Análisis de riesgo y prevención: business continuity plan.
- Diversificar proveedores (¿posibilidad? ¿Coste?).
- Sistemas de detección/alerta temprana.
- Gestión avanzada de stocks



Recursos



- **Criterio de evaluación- cumplimiento de programa (JAP)**
- Limitaciones en procedimiento de acceso- función pública: pros-/cons-
- Procedimiento de **cualificación**.
 - Inicial – general.
 - Específica, por niveles – actividades.
 - Incluye aspectos prácticos: inspecciones como observador – como líder; con un inspector ya cualificado.
 - Depende del tipo de acceso y conocimientos acreditados.
 - Mantenimiento de la cualificación.
- Programa de **formación continua** (min. 40h anuales).
 - Cursos teóricos o teórico prácticos (programa de formación interna). Nuevas tecnologías/ enfoques.
 - Participación en seminarios o cursos externos.
 - Participación en inspecciones internacionales.



Actividades

Tendencia
creciente

- **Aumento de actividades en inspección:**
 - Internacional y nacional, centralizados y registros nacionales/MRP.
 - Aumento de recursos por actividad de inspección.
 - Colaboración con otras entidades: 1) EDQM, 2) WHO.
 - Inspecciones a otras entidades (MAH, brokers).
- **Otras actividades:**
 - Internacionales: elaboración de guías, twinning.
 - Participación en grupos de expertos.
 - Participación en programa de auditorías conjuntas- JAP.
 - Coordinación servicios de inspección.
 - Formación y cualificación.

Innovaciones tecnológicas

Desarrollo nueva tecnología

- Robustez, eficiencia,
- Seguridad, calidad \geq a tecnologías existentes
- Nuevas prestaciones.
- Carácter disruptivo / separación de directrices existentes.



Contacto con NCAs-EMA

- NCA- EMA
- Parte de Scientific advice
- Oficina de Innovación- Inspección.



Aplicación fabricación

- Criterios de evaluación, inspección.
- Armonización en grupos de trabajo.
- (Eventual) Incorporación a directrices.



- Contacto precoz con reguladores.
- Existencia de directrices facilita, pero no es condición necesaria.
- Interpretación de directrices básicas.

Innovaciones tecnológicas - ejemplos

- “Innovaciones”:
 - QbD- PAT, liberación paramétrica.
 - RMM (producto, medio ambiente)
- Fabricación en continuo (API, producto terminado).
- Fabricación descentralizada (ATMPs...)
- Impresión 3D
- Sistemas modulares- single use.
- Sistemas robotizados (fabricación aséptica).

Formación
Armonización

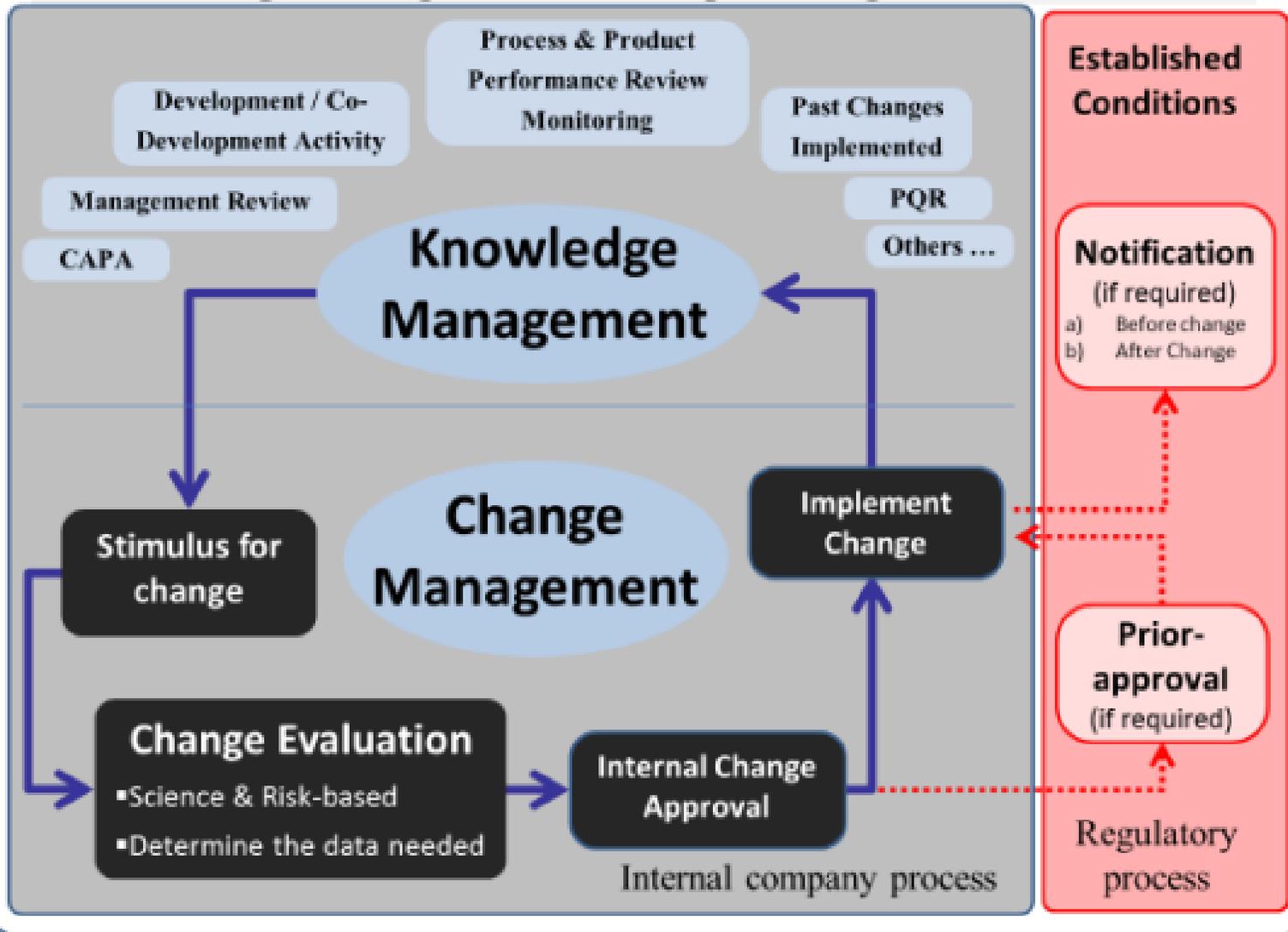


Calidad- ciclo de vida del producto

- **ICH Q12**- aplica a APIs y producto terminado.
 - Risk-based Regulatory processes.
 - Aprobación de variación/Notificación
- **Reto: operatividad dentro de Pharmaceutical Quality System.**
 - Robust change management system.
- Comunicación evaluación-inspección en **supervisión** de post-approval changes.
 - Acceso a información en dossier de registro. Identificación y visibilidad de *Established Conditions* (KM) y comunicaciones.
 - Solicitudes de inspección- apoyo a evaluación.
 - Conocimiento de Post-approval Change Management Protocol (CTD, aprobación)
 - Conocimiento de documento PLCM
- **Knowledge management** y transferencia de productos.
 - Technology transfer, transfer of analytical methods, OK... ¿Resto?



Knowledge Management & Change Management Processes



○ Elementos de soporte/enablers:

- Justificación del cambio.
- Control estadístico de procesos.
- Información de desarrollo de producto.
- Seguimiento de cambios anteriores
- Seguimiento de CAPAs
- Alcance de cualificación/validación.



Novedades



Revisión legislativa

Directive

- General principles for the MA (Ch I, Sec 1)
- Dossier requirements and legal basis (Ch I, Sec 2&3, (full or abridged MAA), categories of MAs
- Specific dossier requirements common to national and centralised MAs (ERA, excipients, ASMF)
- Adapted frameworks
- Only the national procedures (purely national, MRP, DCP)
- Regulatory data & market protection rules
- PhV, manufacturing, supply and distribution, advertising, supervision
- Annex I → Annex II (after adoption by DA)

Regulation

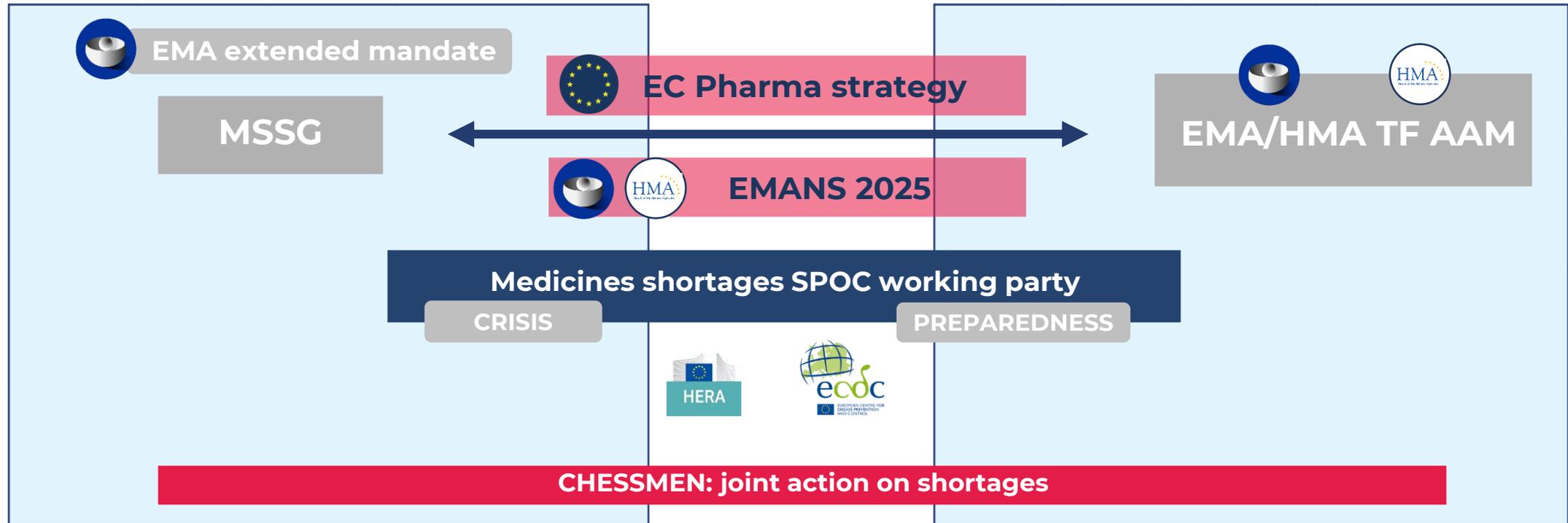
- Centralised procedure/EMA governance (Ch XI)
- Mandatory/optional scope (Annex I)
- Orphan & paediatric medicines (Ch VI & Ch VII)
- Security of supply of all medicines (Ch X)
- Temporary Emergency Marketing Authorisation (Ch II Sec 3)
- Incentives for developing priority antimicrobials – vouchers (Ch III)
- Pre-Authorisation support – parallel scientific advice, PRIME, decision on regulatory status (Ch V)
- Sandboxes (Ch IX)

Actuaciones en marcha

Acciones para asegurar el suministro de medicamentos en la UE

Crisis & preparedness (PHEs, MEs)

Normal circumstances



PREVENTION

MANAGEMENT

INFORMATION

COORDINATION

Elements of pharma Package- shortages

Shortages: Multiple root causes

Quality and manufacturing issues

Commercial reasons, incl. market withdrawals, and unexpected increases in demand

EU dependency on non-EU countries for medicines for supply of certain pharmaceutical ingredients.

Current challenges

Growing concern for **all EU countries**

- **Critical shortages** of medicines; current examples thrombolytics, antibiotics

- Security of supply of **critical medicines**

Ad hoc processes for dealing with **critical shortages**

Proposed solutions

Improved **coordination, monitoring and management** of shortages, in particular critical shortages (MS and EMA); **Earlier** and **harmonised notification** of shortages and withdrawals (industry) (REG Art 116)

Shortage Prevention Plans

Union list of critical medicines

Stronger coordinating role for **EMA &** more powers for **MS** and **Commission**

Outside pharma package

- Other **Commission initiatives**, including the work of **HERA**
- **Joint Action** on shortages
- **IPCEI** in the area of health
- **National measures** e.g. State aid
- **EMA mandate extension** (Regulation (EU) 2022/123)



Directiva - shortages

- **Notificación de problemas de suministro, incl. potenciales.**
 - MAH obligado a notificar antes (6m).
- **Transferencia de productos antes de discontinuar.**
 - A un tercero que pretenda continuar el suministro.
 - Uso de documentación farmacéutica, no clínica y clínica.
- **Obligación de suministrar.**



Reglamento - shortages

1. Monitoring and management of shortages and critical shortages

- **General provisions**
 - Coordination EMA-NCAs.
 - Definition of shortage/critical shortage (in the MS).
- **MAH notifications.**
 - 12 months (cease, withdrawal).
 - 6 months (suspension, temporary disruption > 2 weeks)
 - Minimum information



Nueva legislación e inspecciones.

- **Problemas a solucionar:**

- Mejorar capacidad inspectora: cuantitativa y cualitativamente.
- Reducción de las inspecciones pendientes.
- Evitar retrasos en las autorizaciones de comercialización en situaciones de urgencia.
- Reforzar cooperación internacional.
- Mutual reliance- inspecciones conjuntas.
- Refuerzo del programa JAP.: mejora de sistemas de calidad, armonización, mejores prácticas.



Nueva legislación e inspecciones.

- **Mejorar sistema de supervisión/inspecciones**
 - Mejorar eficiencia, mejor uso de recursos.
 - Adaptar frecuencia en base a riesgo.
 - Aplicar mismos esquemas a plantas en terceros países.
 - Agilidad en inspecciones cuando existen motivos de salud pública (recursos).
- **Cooperación en inspecciones.**
 - Uso de recursos, sinergias ente MS.
 - Mejores prácticas, formación y creación de expertos.
 - Posibilidad de delegar inspecciones..



Nueva legislación e inspecciones.

- **Cambios en sistemas nacionales:**
 - Inspecciones no anunciadas, remotas.
 - Intercambio de información.
 - Ajuste de frecuencia basada en riesgo y criterios.
 - Armonización de procedimientos ([CoUP](#))
 - Inspecciones rutinarias de fabricantes de APIs en terceros países.
 - Inspecciones de Farmacovigilancia.



Nueva legislación e inspecciones.

- **EMA como nueva autoridad supervisora:**
 - Inspecciones conjuntas NCAs- EMA.
 - EM pueden solicitar a otras autoridades o a la EMA llevar inspecciones en su nombre.
- **EMA como coordinadora de inspecciones internacionales:**
 - Coordinación de inspecciones en terceros países, con EDQM y WHO.
 - Directrices en programas de inspecciones internacionales.



Nueva legislación e inspecciones.

- **Cambios en sistemas nacionales:**
 - Inspecciones no anunciadas, remotas.
 - Intercambio de información.
 - Ajuste de frecuencia basada en riesgo y criterios.
 - Armonización de procedimientos ([CoUP](#))
- **EMA- participa como autoridad supervisora.**
 - Uso de recursos, sinergias ente MS.
 - Mejores prácticas, formación y creación de expertos.
 - Posibilidad de delegar inspecciones..



Sostenibilidad medioambiental.

Current challenge

Pharmaceuticals in environment can **harm environment and human health**

Presence of antimicrobials in the environment contribute to the emergence and spread of AMR

Weak enforcement of current ERA rules in the MA of medicines

Proposed solutions

Better enforcement of the current rules on **Environmental Risk Assessment** (part of the application)

Extending ERA requirements to **medicines already on the market before 2005 considered harmful to the environment**

Adding AMR as a new protection goal for ERA, including the risks for AMR from manufacturing of antimicrobials



Sostenibilidad medioambiental.

- **Green manufacturing.**
- **Riesgos medioambientales:**
 - Containment, GMO.
 - Mayores en ciertos productos. Peligro para salud humana (AMR). Consideración de actividades de fabricación en ERA.
 - Depende de fabricante, ¿variación en ERA?
 - ¿Verificación en el marco de inspecciones NCF- AMR?
 - Formación, directrices..



Reflection paper on the use of artificial intelligence in the lifecycle of medicines

19 July 2023

News

Human

Veterinary

Data on medicines

AI and ML tools have the potential to effectively support the **acquisition, transformation, analysis, and interpretation of data** across the medicinal product lifecycle. Their application can include, for example, AI/ML modelling approaches to replace, reduce, and refine the use of animal models during the preclinical development. In clinical trials, AI/ML systems may support the selection of patients based on certain disease characteristics or other clinical parameters; AI/ML tools can also support data recording and analyses which will in turn be submitted to regulators in marketing-authorisation procedures.



Aspectos a considerar e AI y ML

- Entender la tecnología/modelo. Debilidades.
- Decisiones basadas en calidad, aunque aporten otros beneficios.
- Integración en PQS: cualificación, procedimiento de toma de decisiones.
- Coordinación con reguladores.



Aspectos a considerar e AI y ML

- Evaluar riesgo/impacto de sistemas basados en AI y ML, según nivel de **autonomía**.
- Fijar objetivos (URS) y límites. Conocer limitaciones del modelo.
- Overfitting:
 - Resultados con muestras de entrenamiento mejoran.
 - Resultados con nuevas muestras empeoran.
- Modelos generativos, de aplicación limitada. Modelos especializados?
 - Calidad depende de training y validation sets.
 - Modelos generativos- NLP no implica modelos de conocimiento...



Aspectos a considerar e AI y ML

- Dificultad de generar directrices específicas.
- Mantener aspectos clave en la validación:
- URS- diseño básico, límites, objetivos.
- Evaluación del riesgo. Checkpoints, ¿control humano?
- Necesidad de conocer el sistema.
- ¿ML- Control de cambios?



Perspectiva de futuro



Futuro de los servicios de inspección

- Mayor nivel de exigencia. Aumento de especialización. Necesidad de contar con expertos externos.
- Convergencia, mutual reliance:
 - EC, PIC/S, ICMRA.
- Búsqueda de eficiencia. Mayor internacionalización.
- Mejora en medios de inspección remota, acceso a datos en directo.



Futuro de los servicios de inspección

- Digitalización: Visibilidad, integridad y resiliencia de cadena de suministro.
- Aplicaciones de AI
 - Gestión inteligente de supply chain? Identificación precoz de problemas de suministro?
 - Evaluación de informes de inspección (NLP) y aplicación de programas de inspección basados en riesgo? (Smart inspectorates...)
- Necesidad de avanzar en integración de fuentes de datos

Gracias por vuestro interés



Manuel Ibarra,
mibarra@aemps.es; sgicm@aemps.es