



Av. Cerro El Plomo 5680, Torre 6, piso 16
Las Condes- Santiago - Chile
Telf. +56 (2) 2 2412000

Pfizer Chile S.A.

Señores
Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Santiago, Chile
Presente

Ref. Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para sitios de fabricación dentro del Espacio Económico Europeo (European Economic Area EEA por sus siglas en ingles).

Estimados Señores:

Vista la situación de pandemia actual, la agencia sanitaria de Europa ha emitido el documento de ***“PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LAS EXPECTATIVAS REGULATORIAS PARA LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DURANTE LA PANDEMIA DE LA COVID-19”*** en el cual en la sección 2.2. señala *¿Qué medidas se adoptarán con respecto a los certificados de BPF y las autorizaciones para fabricar/importar teniendo en cuenta las dificultades para llevar a cabo las inspecciones de BPF en los centros debido a las restricciones relacionadas con la pandemia de COVID-19?* E indica lo siguiente: *“La validez de los certificados BPF para los centros de fabricación/importación del principio activo y/o de los productos terminados en la EEE debe extenderse hasta finales de 2022 sin la necesidad de que el titular del certificado adopte otras medidas. Esta extensión automática no se aplica cuando las restricciones sobre el periodo de validez se establecen en las observaciones aclaratorias del certificado de BPF y no cubre los cambios en el alcance de dicho certificado (p.ej., edificios nuevos, medicamentos nuevos).”*

El certificado de BPF adjunto se encuentra vencido, debido a que no es posible realizar la inspección al establecimiento por la situación de pandemia actual, sin embargo, la autoridad sanitaria responsable ha accedido a la extensión de la validez del certificado hasta finales de 2022 conforme a lo expuesto anteriormente, por todo lo anterior, rogamos tengan a bien esta consideración y como soporte hemos adjuntado la guía de la EMA debidamente traducida para su consulta, la misma se encuentra disponible en el siguiente link <https://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-regulatory-requirements-context-covid-19-pandemic>

Así mismo, dando cumplimiento al Decreto N° 3/2010 Artículo 29° numeral 10, se adjunta documentación debidamente traducida al idioma castellano bajo la firma de:

Dinka Basic

30 Nov 2021 06:23:026-0500

d33cdb0b-a89c-4a64-bb00-7abbf5254477

Dinka Basic
Asesor Técnico
Pfizer Chile S.A.

Bruselas, 30 septiembre de 2021
(Revisión 4, julio de 2021)

NOTIFICACIÓN PARA LAS PARTES INTERESADAS

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LAS EXPECTATIVAS REGULATORIAS PARA LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
A. DIRECTRICES REGULATORIAS Y LEGALES	4
1. CUESTIONES RELACIONADAS CON LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y LOS PROCEDIMIENTOS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	4
1.1. ¿Pueden comercializarse los medicamentos previstos para la administración en pacientes con COVID-19 sin una autorización de comercialización?.....	4
1.2. ¿Puedo posponer mi solicitud de renovación?.....	5
1.3. ¿Se aplica la “cláusula de caducidad” durante una pandemia?	5
2. FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS TERMINADOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACÉUTICOS Y CUESTIONES DE BPF Y BPD.....	6
2.1. ¿Cómo pueden implementarse rápidamente los cambios en la fabricación/cadena de suministro para asegurar la continuidad de los suministros de medicamentos esenciales destinados a la UE para el tratamiento de pacientes con COVID-19?	6
2.2. [ACTUALIZADA] ¿Qué medidas se tomarán respecto de los certificados de BPF y las autorizaciones para fabricar/importar teniendo en cuenta las dificultades para llevar a cabo las inspecciones de BPF en los centros debido a las restricciones relacionadas con la pandemia de COVID-19?.....	9
2.3. ¿Qué medidas se adoptaron para mitigar la suspensión de las inspecciones in situ de los centros para los centros de obtención de plasma?.....	10
i. Centros del EEE o de otros países que se hayan inspeccionado anteriormente	10
ii. centros del EEE o de otros países que no hayan sido inspeccionados anteriormente	10

2.4.	¿Qué medidas se adoptarán con respecto a los certificados de BPD y las autorizaciones de ventas al por mayor ante las dificultades para realizar inspecciones en el centro debido a las restricciones vinculadas con la pandemia de COVID-19?	11
2.5.	¿Qué adaptaciones al trabajo de la persona calificada (QP) son posibles teniendo en cuenta las restricciones de transporte y de otro tipo que surgen de la pandemia de COVID-19?.....	12
i.	Certificación remota de lotes	12
ii.	Auditorías remotas del fabricante del principio activo	12
iii.	Liberación de lotes de medicamentos en investigación importados de otros países.....	12
3.	VARIACIONES DE CALIDAD	13
3.1.	¿Se pueden eximir/adaptar los requisitos de calidad para los medicamentos previstos para el tratamiento de los pacientes con COVID-19?.....	13
4.	ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA.....	13
4.1.	¿Hay algún efecto por el hecho de presentar Informes de seguridad de caso individual (ICSR) en la red EudraVigilance?	13
4.2.	[NUEVA] ¿Existe algún efecto sobre el manejo terapéutico de las acciones correctivas y preventivas según las disposiciones de farmacovigilancia?	14
4.3.	[NUEVA] ¿Existe flexibilidad en la planificación y realización de auditorías del sistema de farmacovigilancia?	14
4.4.	[NUEVA] ¿Qué medidas se tomarán en vista de las dificultades para realizar inspecciones de farmacovigilancia en los centros durante la pandemia de COVID-19?	15
5.	INFORMACIÓN Y ETIQUETADO DEL PRODUCTO	16
5.1.	¿Hay alguna flexibilidad en los requisitos del etiquetado y empaque para facilitar la circulación de los medicamentos dentro de la UE?	16
6.	FLEXIBILIDAD ADICIONAL TEMPORAL PARA LAS BPF Y LAS BPD	16
6.1.	Introducción.....	16
6.2.	Cuando se deban usar nuevas líneas o instalaciones adaptadas para garantizar la disponibilidad continua de los medicamentos esenciales para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 (p. ej., mediante el uso de ECMP), ¿será posible:..	17
i.	comenzar a utilizar las instalaciones y/o equipos después de una verificación prospectiva limitada?	17
ii.	Realizar la validación concurrente de un proceso de fabricación? ...	17
6.3.	¿Es posible implementar cambios temporales a determinadas tareas programadas relacionadas con la calidad a fin de liberar recursos para garantizar el suministro continuo de medicamentos esenciales utilizados para el tratamiento de pacientes con COVID-19?.....	18
6.4.	¿Cuáles son las flexibilidades temporales que se pueden emplear para abordar el inminente desabastecimiento en el mercado de medicamentos importados que son fundamentales para el tratamiento de los pacientes con COVID-19?	19
i.	Posponer o renunciar a las pruebas en el otro país	19
ii.	Posponer determinadas pruebas en el EEE.....	19

6.5.	¿Qué adaptaciones en el trabajo de la persona responsable (RP) son posibles teniendo en cuenta las restricciones de transporte, el absentismo y de otro tipo que surgen de la pandemia de COVID-19?	20
i.	Trabajo remoto de la RP	20
ii.	Delegación de tareas y responsabilidades de una RP en otra RP	20
iii.	Delegación de tareas de una RP en una persona que no es una RP ..	20
iv.	Reemplazo de la RP con poca antelación	21
6.6.	¿Es posible usar equipos nuevos o instalaciones recientemente autorizadas para el almacenamiento y la distribución de los medicamentos con verificación prospectiva limitada?.....	21
6.7.	¿Puedo implementar desviaciones planificadas de las prácticas habituales (controles de cambios temporales) en el contexto de la pandemia de COVID-19?	21
i.	Documentación	22
ii.	Auditorías y auditorías internas	22
iii.	Incumplimientos y gestión de las CAPA	22
B.	INFORMACIÓN ADICIONAL	23

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia de COVID-19 presenta un efecto considerable en ciudadanos, pacientes y empresas. Podría obligar a que los titulares de autorización de comercialización de medicamentos y las autoridades regulatorias trabajen en modo de continuidad comercial, lo cual afectaría la manera estándar de trabajar. Además, las necesidades de salud pública podrían precisar acciones rápidas o repriorización de las operaciones.

El objetivo final de la legislación de la UE sobre los medicamentos es asegurar un nivel alto de salud pública. La pandemia de COVID-19 está presentando desafíos sin precedentes y garantizar la continuidad de suministros de medicamentos constituye una prioridad para la salud pública. Por lo tanto, es necesario articular las medidas adecuadas para minimizar los riesgos de desabastecimiento mientras se garantiza que se mantengan los altos estándares de calidad, seguridad y eficacia de medicamentos para los pacientes de la UE.

En este documento se proporcionan directrices para los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos de uso humano sobre las expectativas regulatorias y la flexibilidad durante la pandemia de COVID-19. El documento se actualizará para abordar nuevas preguntas y para ajustar su contenido a la evolución de la pandemia. Para consultas relacionadas con productos específicos que no se responden específicamente en este documento, se invita a los TAC a que se dirijan a la Agencia Europea de Medicamentos (para productos con autorización centralizada) o a las autoridades competentes relevantes a nivel nacional (para productos con autorización nacional).

Este documento tiene vigencia hasta nuevo aviso. Se ha desarrollado en forma cooperativa entre la Comisión Europea, el grupo de Coordinación para Procedimientos Mutuos y Descentralizados: Humanos (CMDh), el Grupo de Trabajo de Inspectores y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La responsabilidad final sobre la interpretación de la legislación de la UE se otorga a la Corte de Justicia Europea y, por lo tanto, el contenido de este documento no afecta a una interpretación diferente que puede emitirse mediante la Corte de Justicia Europea.

A. DIRECTRICES REGULATORIAS Y LEGALES

1. CUESTIONES RELACIONADAS CON LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y LOS PROCEDIMIENTOS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1.1. ¿Pueden comercializarse los medicamentos previstos para la administración en pacientes con COVID-19 sin una autorización de comercialización?

Se necesita una autorización de comercialización antes de poder comercializar medicamentos en la UE. Una autorización de comercialización otorgada por la Comisión Europea es válida en todos los Estados Miembro (autorización de comercialización centralizada). Una autorización de comercialización otorgada por una Autoridad Nacional Competente (NCA) en un Estado Miembro es válida solamente en ese Estado Miembro (autorización de comercialización nacional). Existen procedimientos para facilitar el otorgamiento de autorizaciones de comercialización nacionales para medicamentos que están autorizados en otro Estado Miembro de la UE/EEE¹.

¹ Procedimiento de reconocimiento mutuo ("MRP") y procedimiento descentralizado ("DCP") establecidos por la Directiva 2001/83/CE.

El grupo de coordinación establecido en el Artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE (CMDh) ha aceptado incentivar el uso del procedimiento de reconocimiento mutuo desde el día cero/procedimiento de uso reiterado para expandir las autorizaciones de comercialización nacional hacia nuevos Estados Miembro que necesitan esos medicamentos.

Los Estados Miembro también pueden autorizar un medicamento que ya ha sido autorizado en otro Estado Miembro de la UE según el Artículo 126a de la Directiva 2001/83/CE.

En los casos donde no haya autorización de comercialización nacional relevante/centralizada, los Estados Miembro pueden utilizar las posibilidades previstas en la Directiva 2001/83/CE, incluido el uso por motivos humanitarios o la autorización de la distribución de un medicamento no autorizado según el Artículo 5(2) de la Directiva 2001/83/CE.

A fin de permitir una evaluación rápida de esas solicitudes, los solicitantes deben identificar dicha comunicación a la NCA relevante con el mensaje “RELATIVO A LA COVID-19”.

1.2. ¿Puedo posponer mi solicitud de renovación?

Según el Artículo 14 de Regulación (CE) n.º 726/2004 y el Artículo 24 de la Directiva 2001/83/CE, la autorización de comercialización estándar inicial es válida por cinco años. Dicha autorización de comercialización puede renovarse sobre la base de que se analice la evaluación de riesgo-beneficio. Con este objetivo, el TAC debe proporcionar a la Agencia o a la NCA una versión consolidada del archivo con respecto a la calidad, la seguridad y la eficacia, al menos 9 meses antes de que la autorización de comercialización deje de ser válida.

Se invita a que los TAC con dificultades para cumplir con este plazo de entrega por circunstancias excepcionales que hayan surgido por la pandemia de COVID se pongan en contacto con la EMA (para productos con autorización centralizada) o el Estado Miembro de referencia (para productos autorizados según el MRP/DCP) antes del plazo de entrega previsto para presentar la solicitud de renovación, con una solicitud justificada para posponer la presentación del expediente completo para una fecha posterior. El Estado Miembro de referencia consultará con los Estados Miembro correspondientes y consultará al TAC sobre cualquier otro paso que se seguirá antes del plazo previsto. En caso de autorizaciones de comercialización puramente nacionales, se debe contactar a la autoridad nacional competente relevante.

Las mismas consideraciones aplican a las autorizaciones de comercialización condicionales otorgadas según el Artículo 14-a de la Regulación (CE) n.º 726/2004.

1.3. ¿Se aplica la “cláusula de caducidad” durante una pandemia?

Según el Artículo 24(4) al (6) de la Directiva 2001/83/CE y los Artículos 14(4) a (6) de la Regulación (CE) n.º 726/2004, dejará de ser válida cualquier autorización que, en el plazo de tres años luego de su otorgamiento, no esté acompañada de la colocación del producto autorizado en el mercado del Estado Miembro que autorizó o en el mercado de la Unión. Cuando un producto autorizado comercializado previamente en el Estado Miembro que autoriza o en la Unión ya no está presente en el mercado durante un periodo de tres años consecutivos, la autorización para ese producto dejará de ser válida.

Debido a la actual pandemia, los planes iniciales de lanzamiento al mercado deberán ser adaptados de manera que puedan dar lugar al mecanismo de la cláusula de caducidad. Se recuerda a los TAC la posibilidad de solicitar una exención dadas las circunstancias excepcionales y por motivos de salud pública.

Para los productos con autorización centralizada, dicha solicitud debe presentarse según el Artículo 14(6) de la Regulación (CE) n.º 726/2004 para la Comisión Europea. Durante la pandemia, la Comisión podría aceptar solicitudes de cláusulas de caducidad que hagan referencia a la pandemia como una causa, sin necesidad de más justificaciones.

Para los productos autorizados a nivel nacional, esas solicitudes deben presentarse a las autoridades competentes de los Estados Miembro involucrados. Se tomará una decisión según las normas nacionales teniendo en cuenta la situación pandémica.

2. FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS TERMINADOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACÉUTICOS Y CUESTIONES DE BPF Y BPD

2.1. ¿Cómo pueden implementarse rápidamente los cambios en la fabricación/cadena de suministro para asegurar la continuidad de los suministros de medicamentos esenciales destinados a la UE para el tratamiento de pacientes con COVID-19?

Los TAC pueden experimentar alteraciones en la cadena de suministros/fabricación debido a las alteraciones de fabricación, distribución y comercialización que hayan surgido por la pandemia de COVID-19. Garantizar la continuidad de suministros de medicamentos es una prioridad de salud pública.

Por lo tanto, es necesario articular herramientas regulatorias que permitan que los TAC obtengan rápidamente materiales iniciales, reactivos, productos intermedios o principios activos de proveedores alternativos allí donde sea necesario garantizar el suministro de medicamentos esenciales destinados a la UE para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se debe facilitar la incorporación de nuevos centros de fabricación para todos o parte del proceso de fabricación, al igual que los cambios en los centros responsables sobre el control de calidad.

Para reducir el riesgo de faltas o interrupción del suministro posteriores a los problemas de fabricación y/o suministro, un proceso excepcional de administración de cambios (ECMP) está disponible para los TAC en relación con los medicamentos esenciales para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El ECMP permitirá la implementación rápida de los cambios a los proveedores y/o centros de fabricación/control necesarios para reducir los riesgos de desabastecimiento en determinadas condiciones previstas para garantizar la calidad de los medicamentos al tiempo que se pospone la evaluación completa de la variación.

Bajo la esfera del ECMP, los TAC podrán obtener materiales iniciales, reactivos, productos intermedios o principios activos de los proveedores no especificados en la autorización de comercialización si es necesario para prevenir/mitigar el desabastecimiento de suministros en la UE. Asimismo, los TAC podrán utilizar los centros de fabricación o los centros responsables del control de calidad que no se especifiquen en la autorización de comercialización en casos donde el uso de un centro alternativo sea necesario para prevenir/mitigar el desabastecimiento de suministros en la UE.

Alcance

El ECMP está disponible solamente para medicamentos esenciales que se administran a pacientes con COVID-19².

El ECMP está disponible solamente para los siguientes cambios:

- Cambios en los centros de fabricación y/o control que sean necesarios para evitar/mitigar el desabastecimiento de suministros en la UE.
- Cambios en los proveedores de materiales iniciales, reactivos, productos intermedios o principios activos donde sea necesario para evitar/mitigar el desabastecimiento de suministros en la UE.

Se destaca que el ECMP no puede abarcar:

- Cambios clasificados como extensiones de la autorización de comercialización según el Anexo I del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión.
- Desviaciones de los requisitos en la autorización de comercialización o del GDMP³ (distintos de los cambios de proveedores y/o centros de fabricación/control indicados anteriormente).
- Cambios en el expediente distintos de los cambios de proveedores o centros de fabricación/control.

Procedimiento

Paso 1:

Los TAC que quieran basarse en el ECMP deben notificar a la autoridad competente relevante a nivel nacional que otorgó la autorización de comercialización o a la EMA (en caso de productos con autorización centralizada). En la notificación, el TAC debe:

- Especificar la intención para utilizar el ECMP para el medicamento específico.
- Indicar el medicamento en cuestión.
- Proporcionar una descripción resumida de los cambios que se implementarán. Se debe presentar una notificación por cada proveedor y/o centro de fabricación/control que se implemente en virtud del ECMP.
- Comprometerse a asegurar que no se vea afectada la calidad del producto terminado. Con este objetivo, el TAC debe asegurar que los nuevos proveedores/centros cumplan los estándares de calidad aplicables en la UE y, en particular, que se respeten las especificaciones (tanto para los principios activos como para el producto terminado) de la autorización de comercialización.

Donde lo requiera la legislación de la UE, el centro de fabricación/control utilizado bajo el ECMP debe contar con un certificado de BPF de la UE o debe haber sido certificado por las autoridades de un país con el que la UE haya celebrado un acuerdo de reconocimiento mutuo⁴. Si no se cumplen estas últimas condiciones, se debe presentar una variación según el Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión.

² Ante la duda de si un determinado medicamento es un medicamento esencial para el tratamiento de pacientes con COVID-19, el TAC puede comunicarse con las autoridades competentes (se debe recurrir a la EMA para obtener las autorizaciones de comercialización centralizadas).

³ Buenas Prácticas de Fabricación y Distribución.

⁴ Se reconoce que el certificado de BPF para el centro puede no cubrir específicamente el medicamento en cuestión.

- Comprometerse a notificar la implementación de los cambios a las autoridades competentes en el plazo de 48 horas luego de que el TAC implemente el cambio. En el caso de productos con autorización centralizada, se debe notificar a la EMA.
- Comprometerse a presentar la solicitud de variación correspondiente a las autoridades competentes no después de los 6 meses de la implementación del cambio.

Paso 2:

La autoridad competente relevante evaluará la notificación y específicamente si la solicitud corresponde a medicamentos esenciales para la administración en pacientes con COVID-19 (en el caso de las autorizaciones de comercialización otorgadas bajo reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado, el Estado Miembro de referencia consultará con los Estados Miembro en cuestión). En el plazo de dos días hábiles, se comunicará al TAC si la autoridad competente relevante está conforme con la solicitud del ECMP. Si, en el plazo de dos días hábiles luego de la fecha de presentación, la autoridad competente relevante no ha presentado ninguna objeción, la solicitud del ECMP debe considerarse aceptada.

Paso 3:

En el plazo de las 48 horas después de que el TAC implemente el cambio, se presenta una notificación a las autoridades nacionales competentes o la EMA (en el caso de productos con autorización centralizada). La notificación debe indicar el medicamento en cuestión y un resumen del cambio realizado.

Paso 4:

En el plazo de 6 meses después de la implementación de los respectivos cambios, se presenta una modificación. Esta presentación debe proporcionar todos los requisitos de datos provistos en las *Directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, IIa, III y IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, del 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos.*

Sigue siendo posible agrupar las variaciones relevantes según el Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión⁵.

Observaciones Importantes

⁵ Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión del 24 de noviembre de 2008 relativo al examen de las variaciones de los términos de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y veterinario.

El ECMP no abarca cambios distintos de los previstos específicamente en su ámbito (*véase* más arriba). Los demás cambios se deben notificar como una modificación. El hecho de no presentar la modificación pertinente constituye un incumplimiento de las obligaciones del TAC.

El ECMP acordado puede dejar de ser válido en caso de que no se cumplan uno o más de los compromisos mencionados anteriormente (incluidos *p. ej.*, aquellos hallazgos críticos que se identifiquen en virtud de la calidad del producto).

2.2. [ACTUALIZADA] ¿Qué medidas se tomarán respecto de los certificados de BPF y las autorizaciones para fabricar/importar teniendo en cuenta las dificultades para llevar a cabo las inspecciones de BPF en los centros debido a las restricciones relacionadas con la pandemia de COVID-19?

La pandemia de COVID-19 dio lugar a restricciones nacionales e internacionales que pueden afectar y/o prevenir la conducción de ciertas inspecciones de BPF en los centros. En vista de la severidad de las circunstancias actuales, se deben establecer medidas para asegurar la disponibilidad de certificados y autorizaciones de BPF para fabricar/importar a fin de respaldar las presentaciones regulatorias y también de mantener la validez de los certificados y autorizaciones de las BPF actuales para fabricar/importar.

Específicamente, se debe extender la validez de los certificados de BPF que respaldan la fabricación e importación de medicamentos en el EEE para evitar alteraciones en la disponibilidad de medicamentos. También se debe extender la validez de las autorizaciones para fabricar/importar (en caso de que sean por tiempo limitado). Con el objetivo de garantizar la calidad de los medicamentos comercializados en la UE/EEE, se debe implementar un abordaje diferente para los centros ubicados en el EEE y para los ubicados fuera de este que nunca recibieron la inspección de una autoridad supervisora del EEE.

Centros Ubicados en el Espacio Económico Europeo (EEE)

La validez de los certificados de BPF para los centros de fabricación/importación del principio activo y/o de los productos terminados en la EEE se debe extender hasta fines de 2022 sin la necesidad de que el titular del certificado adopte otras medidas⁶. Esta extensión automática no se aplica cuando las restricciones sobre el periodo de validez se establecen en las observaciones aclaratorias del certificado de BPF y no cubre los cambios en el alcance de dicho certificado (*p. ej.*, edificios nuevos, medicamentos nuevos).

La validez de las autorizaciones/registros por tiempo limitado para fabricación/importación se debe extender también hasta fines de 2022 sin la necesidad de que el titular de la autorización/registro adopte otras medidas. Esta extensión automática no abarca los cambios en el alcance de la autorización/registro (*p. ej.*, instalaciones nuevas, medicamentos nuevos).

En el caso de los centros/instalaciones nuevos en la EEE que nunca se hayan inspeccionado ni autorizado, se puede realizar una evaluación remota con el fin de evaluar si se puede autorizar el centro sin una inspección previa a la aprobación. En dichos casos, debe indicarse que el certificado se otorgó con base en una evaluación remota. Además, se debe realizar una inspección en el centro cuando las circunstancias lo permitan. Si el resultado de la evaluación remota no permite el otorgamiento del certificado de BPF, se activará una suspensión hasta que hacer una inspección en el centro sea algo posible.

⁶ También se ha incorporado una nota explicativa al pie de página en la base de datos EudraGMDP.

Centros ubicados fuera del EEE

La validez de los certificados de BPF para los centros de fabricación del principio activo y/o de los productos terminados ubicados fuera del EEE se debe extender hasta fines del 2022 sin la necesidad de que el titular del certificado adopte otras medidas, a menos que la autoridad supervisora/emisora tome alguna medida que afecte la validez del certificado. Esta extensión automática no se aplica cuando las restricciones sobre el periodo de validez se establecen en las observaciones aclaratorias del certificado de BPF y no cubre los cambios en el alcance de dicho certificado (p. ej., edificios nuevos, medicamentos nuevos).

En el caso de los centros/instalaciones nuevas en otros países donde se requiere una inspección y donde no haya un acuerdo de reconocimiento mutuo (MRA) operativo o el MRA no cubra todos los aspectos, la autoridad supervisora del EEE podrá realizar una evaluación remota. Puede otorgarse un certificado de BPF en función del resultado de la evaluación. En dichos casos, debe indicarse que el certificado se otorgó con base en una evaluación remota. Además, se debe realizar una inspección en el centro cuando las circunstancias lo permitan. Si el resultado de la evaluación remota no permite el otorgamiento del certificado de BPF, se activará una suspensión hasta que hacer una inspección en el centro sea algo posible.

Observaciones Importantes

Las inspecciones en los centros se realizarán de acuerdo con la planificación de la inspección con base en riesgos, teniendo en cuenta cualquier restricción debido a la COVID-19⁷.

Se destaca que no se exime a los fabricantes ni importadores de la obligación de cumplir con las BPF. Los fabricantes e importadores tienen la responsabilidad de continuar cumpliendo con las BPF. Las autoridades supervisoras se mantendrán atentas para garantizar la calidad de los medicamentos que se distribuyan a los pacientes en el EEE. Las inspecciones (incluidas las evaluaciones remotas) pueden iniciarse en cualquier momento y, en caso de incumplimiento, se implementarán las medidas regulatorias adecuadas.

2.3. ¿Qué medidas se adoptaron para mitigar la suspensión de las inspecciones *in situ* de los centros para los centros de obtención de plasma?

i. Centros del EEE o de otros países que se hayan inspeccionado anteriormente

La autoridad supervisora implementará una medida de control conforme a la recomendación de la EMA EMA/INS/GMP/534269/2018 “Aplicación de medidas de inspección y control”. Las autoridades supervisoras emitirán Informes de Próxima Inspección (SONI) en los que se indicará la fecha recomendada para la próxima inspección.

ii. centros del EEE o de otros países que no hayan sido inspeccionados anteriormente

Si el centro es operado por una empresa matriz que ya opera otros centros incluidos en el PMF del fabricante, las autoridades supervisoras deben realizar una evaluación remota de los centros individuales. Las autoridades supervisoras emitirán Informes de Próxima Inspección (SONI) en los que se indicará la fecha recomendada para la próxima inspección.

⁷ La reanudación de las inspecciones variará de acuerdo con el momento en que se levanten las medidas de confinamiento adoptadas por cada país y otros factores, como la restauración de las conexiones de transporte.

En el SONI se hará una aclaración:

“Debido a las restricciones provocadas por la COVID-19, el periodo de validez del SONI vigente en el momento de la declaración de la pandemia por la OMS se extiende con aplicación de las medidas de inspección y control conformes a la recomendación de la EMA EMA/INS/GMP/534269/2018 “Aplicación de medidas de inspección y control...”. Las inspecciones en los centros se reanudarán tan pronto como exista consenso de que el periodo de la crisis de salud pública haya pasado. La sección de comentarios de aclaración de los SONI individuales indicará cualquier excepción. Las autoridades competentes se reservan el derecho de inspeccionar un hemocentro en caso de que surja la necesidad”.

Si el resultado de la evaluación remota no permite la aprobación del establecimiento, se activará una suspensión hasta que sea posible llevar a cabo la inspección del centro.

Si el centro es operado por una empresa matriz que no se ha inspeccionado anteriormente o una empresa matriz que se encuentre en un programa de gestión de cumplimiento, será necesaria una inspección del centro.

2.4. ¿Qué medidas se adoptarán con respecto a los certificados de BPD y las autorizaciones de ventas al por mayor ante las dificultades para realizar inspecciones en el centro debido a las restricciones vinculadas con la pandemia de COVID-19?

Ante las dificultades para realizar inspecciones de BPD (Buenas Prácticas de Distribución) en el centro debido a las restricciones que surgieron de la pandemia de COVID-19, la validez de los certificados de BPD deberá extenderse hasta finales de 2022 sin la necesidad de que el titular del certificado adopte otras medidas.

La validez de las autorizaciones por tiempo limitado para la venta al por mayor se debe extender también hasta fines de 2022 sin necesidad de que el titular de la autorización adopte otras medidas⁸. Esta extensión automática no se aplica cuando las restricciones sobre el periodo de validez se establecen en las observaciones aclaratorias del certificado de BPD y tampoco abarca los cambios en el alcance de la autorización (p. ej., tipo de medicamento u operaciones autorizadas).

Las inspecciones en los centros se realizarán de acuerdo con la planificación de la inspección con base en riesgos, teniendo en cuenta cualquier restricción debido a la COVID-19⁹.

Se destaca que el cumplimiento con las BPD no exime a los distribuidores ni a los vendedores mayoristas. Es responsabilidad de los distribuidores y vendedores mayoristas continuar cumpliendo con las BPD. Las autoridades supervisoras se mantendrán atentas para garantizar la calidad de los medicamentos que se distribuyan a los pacientes en el EEE. Las inspecciones (incluidas las evaluaciones remotas) pueden iniciarse en cualquier momento y, en caso de incumplimiento, se implementarán las medidas regulatorias adecuadas.

⁸ También se ha incorporado una nota explicativa al pie de página en la base de datos EudraGMDP.

⁹ La reanudación de las inspecciones variará de acuerdo con el momento en que se levanten las medidas de confinamiento adoptadas por cada país y otros factores, como la restauración de las conexiones de transporte.

2.5. ¿Qué adaptaciones al trabajo de la persona calificada (QP) son posibles teniendo en cuenta las restricciones de transporte y de otro tipo que surgen de la pandemia de COVID-19?

i. Certificación remota de lotes

La certificación remota de lotes está permitida según las normas de las BPF de la UE, siempre y cuando la QP tenga acceso a toda la información necesaria para poder certificar el lote.

Aunque en algunos Estados Miembro se introdujeron requisitos adicionales que pueden impedir la certificación remota, en consideración de las restricciones actuales de transporte vinculadas con la pandemia de COVID-19, la certificación remota debe ser aceptable en todos los Estados Miembro del EEE.

Se destaca que las obligaciones/responsabilidades de la QP permanecen sin cambios.

ii. Auditorías remotas del fabricante del principio activo

Cuando sea posible, los auditores independientes o de fabricación deben realizar auditorías en el centro. En casos que no sea posible una auditoría en el centro, la QP puede valerse de las auditorías remotas y también considerar los resultados de las inspecciones de las autoridades del EEE¹⁰.

Las auditorías remotas deben dar seguridad de que el principio activo es adecuado y no afectará de manera adversa la seguridad ni la eficacia del medicamento. Se espera que la QP justifique los controles existentes conforme a fundamentos científicos y que registre una evaluación de riesgos sobre una base específica de cada producto¹¹.

iii. Liberación de lotes de medicamentos en investigación importados de otros países

En el caso de importaciones de los medicamentos en investigación de otros países, la QP debe garantizar que la calidad del lote cumple con los términos de la autorización de ensayos clínicos (incluido el cumplimiento con los términos del archivo de Especificación del Producto) y que se fabricó conforme a los estándares de calidad que son al menos equivalentes a los requisitos de las BPF que rigen en el EEE.

Cuando sea posible, los auditores independientes o de fabricación deben realizar auditorías en el centro. Si no es posible, la QP puede depender de auditorías remotas, incluidas observaciones remotas de las actividades, entrevistas con el personal y revisión de documentos, incluidos, según corresponda:

- Registros de lotes, incluidos informes de pruebas en proceso e informes de liberación.
- Estado de validación de las instalaciones, procesos y métodos.
- Examen de paquetes terminados, los resultados de cualquier análisis o pruebas realizadas después de la importación (cuando corresponda).
- Informes de estabilidad, fuente y verificación de las condiciones de almacenamiento y envío.
- Informes de auditoría relacionados con el sistema de calidad del fabricante, *etc.*

¹⁰ Guía sobre las buenas prácticas de fabricación y las prácticas de distribución:

Preguntas y respuestas.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#eu-gmp-guide-part-ii:-basic-requirements-for-active-substances-used-as-starting-materials:-gmp-compliance-for-active-substances-section>

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-template-qualified-persons-declaration-concerning-good-manufacturing-practice-gmp_en.pdf

3. VARIACIONES DE CALIDAD

3.1. ¿Se pueden eximir/adaptar los requisitos de calidad para los medicamentos previstos para el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

Sin perjuicio de las flexibilidades que ofrece el Proceso de Gestión de Cambios Excepcional (ECMP), los requisitos de calidad previstos en la autorización de comercialización deben cumplirse con los medicamentos comercializados en la UE, incluidos los medicamentos que se administran a los pacientes con COVID-19.

Se invita a los TAC que enfrentan dificultades para realizar los controles de calidad previstos en la autorización de comercialización debido a, p. ej., un aumento significativo de la capacidad de fabricación para cumplir con las demandas de los pacientes en la UE u otras circunstancias relacionadas con la pandemia de COVID-19, a que se comuniquen con las autoridades competentes y que presenten un esquema de control adaptado en función de un método que se base en riesgos. Esta solicitud debe presentarse como una variación conforme al Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión.

También se deben procesar otros cambios en los requisitos de calidad previstos en las autorizaciones de comercialización de acuerdo con el Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión.

Para permitir una evaluación oportuna de estas aplicaciones de variación, se requiere que los solicitantes identifiquen cualquiera de esas comunicaciones con el asunto “RELATIVO A LA COVID-19” junto al número de procedimiento en el encabezado del correo electrónico¹².

4. ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA

4.1. ¿Hay algún efecto por el hecho de presentar Informes de seguridad de caso individual (ICSR) en la red EudraVigilance?

Conforme al Artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, los TAC deben enviar de manera electrónica a la base de datos EudraVigilance todas las sospechas de reacción adversa seria que se produzcan en la Unión y en otros países en el plazo de 15 días a partir del día en que el TAC tomó conocimiento del evento. Todas las sospechas de reacción adversa que no sean serias y que se produzcan en la Unión se deben enviar en el plazo de 90 días.

Esto incluye las reacciones adversas que surjan del uso fuera de los términos de la autorización de comercialización (uso en indicaciones no autorizadas).

Durante la pandemia actual, puede aumentar la presentación de informes sobre eventos adversos relacionados con la amplia administración de medicamentos para el tratamiento o prevención del patógeno causante de la pandemia. Al mismo tiempo existe un riesgo de que se reduzca el personal de la industria debido al elevado ausentismo de los empleados durante una pandemia.

¹² Para las presentaciones electrónicas realizadas a la EMA, las solicitudes relacionadas con la COVID-19 se deben indicar seleccionando SÍ en la etiqueta “relativo a la COVID19” en la interfaz de usuario del archivo de entrega eSubmit Gateway XML.

Estas circunstancias excepcionales pueden obligar a que las empresas activen planes de continuidad de negocios y prioricen actividades. Por lo tanto, en el caso que los TAC no puedan continuar con las operaciones de presentación de informes estándar por razones justificadas relacionadas con la pandemia, deben priorizar temporalmente, hasta que la pandemia se resuelva, las obligaciones de presentación de informes como se indica a continuación:

- Presentación de ICSR serios asociados con medicamentos administrados para el tratamiento o la prevención del patógeno que causa la pandemia;
- Presentación de otros ICSR serios;
- Presentación de ICSR no serios relacionados con los medicamentos utilizados para el tratamiento o presentación del patógeno causante de la pandemia;
- Presentación de otros ICSR que no sean serios.

Si bien en las actuales circunstancias excepcionales, algunos TAC pueden tener dificultades comprensibles para cumplir con las fechas de entrega pertinentes, es esencial que informen todos los ICSR serios en el plazo de 15 días estipulado en la Directiva 2001/83/CE. Cuando los TAC recurran a la priorización, incluirán una nota en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia en la que se registre dicha práctica.

En el caso de los informes originados del uso por motivos humanitarios o uso designado, los titulares de autorización de comercialización deben continuar acatando los lineamientos en la Sección VI.C.1.2.2. del Módulo VI de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP).

4.2. [NUEVA] ¿Existe algún efecto sobre el manejo terapéutico de las acciones correctivas y preventivas según las disposiciones de farmacovigilancia?

De acuerdo con el Artículo 11(1)(e) de la Regulación de Implementación de la Comisión (UE) n.º 520/2012, los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) deberán implementar procedimientos y procesos específicos del sistema de calidad para garantizar la comunicación efectiva con las autoridades nacionales competentes y la Agencia sobre las medidas correctivas y preventivas.

Durante la situación pandémica, los TAC podrían activar los planes de continuidad de negocios y priorizar las actividades. Por lo tanto, en caso de que los TAC no puedan continuar con el manejo terapéutico estándar de las acciones correctivas y preventivas, por razones justificadas relacionadas con la pandemia, deben priorizar temporalmente las desviaciones mediante la aplicación de un método que se base en riesgos, teniendo en cuenta la criticidad relativa de la desviación de los riesgos que afectan el sistema de farmacovigilancia, los procesos y las partes de los procesos.

Cualquier desviación de los procesos y procedimientos debido a la priorización de las actividades durante la pandemia, debe registrarse debidamente tan pronto como se identifique, limitarse a tiempo y debe abordarse y cerrarse cuando las circunstancias lo permitan, teniendo en cuenta la gestión de registros retrospectivos.

4.3. [NUEVA] ¿Existe flexibilidad en la planificación y realización de auditorías del sistema de farmacovigilancia?

De acuerdo con el Artículo 13(1) de la Regulación de Implementación de la Comisión (UE) n.º 520/2012, los TAC realizarán auditorías con base en riesgos del sistema de calidad en intervalos regulares para garantizar que el sistema de calidad cumpla con los requisitos del sistema de calidad establecidos en los Artículos 8, 10, 11 y 12 y para determinar su efectividad.

Esas auditorías serán realizadas por personas que no tengan participación directa o responsabilidad sobre

los asuntos o procesos que se auditen. De acuerdo con el Artículo 13(2) de la Regulación, se deberán tomar medidas correctivas, incluida una auditoría de seguimiento de las deficiencias, cuando sea necesario. Se elaborará un informe sobre los resultados de la auditoría para cada auditoría y auditoría de seguimiento y se enviará a la gerencia responsable de los asuntos auditados.

Durante la pandemia actual, es posible que los TAC necesiten activar los planes de continuidad del negocio y priorizar las actividades. Esto puede afectar las auditorías planificadas. Cualquier adaptación de la planificación y realización de las auditorías se debe basar en un método con base en el riesgo con todas las decisiones claramente justificadas y debidamente documentadas como parte de una estrategia de prioridad. Se debe dar prioridad a las auditorías causales y las auditorías planificadas se deben realizar lo antes posible y sin demoras indebidas.

Antes de considerar el retraso de una auditoría planificada, es posible que se deban considerar métodos alternativos, tales como auditorías remotas a corto plazo. Cuando se haya tomado la decisión de realizar auditorías remotas, el TAC debe considerar cómo estas auditorías garantizarán la evaluación independiente y objetiva del cumplimiento de los requisitos de farmacovigilancia por parte del auditado. Normalmente, esto implicaría una mezcla de sesiones de entrevista (p. ej., vía telefónica o de comunicación de video) y la revisión de documentos. El uso de cuestionarios solos, sin evidencia de respaldo, no se aceptaría como auditorías¹³. Los socios deben mantenerse informados sobre la estrategia general con base en el riesgo. En caso de resultados inciertos, se realizará una auditoría de seguimiento lo antes posible.

4.4. [NUEVA] ¿Qué medidas se tomarán en vista de las dificultades para realizar inspecciones de farmacovigilancia en los centros durante la pandemia de COVID-19?

Durante la pandemia de COVID-19, es posible que no se puedan realizar inspecciones en los centros debido a varios factores, entre ellos dificultades y restricciones relacionadas con el viaje entre los países y dentro de estos, restricciones para acceder a las instalaciones y riesgos adicionales para la salud de los inspectores y las partes inspeccionadas. Es posible que las autoridades regulatorias también deban priorizar, reducir o posponer ciertas actividades y buscar formas alternativas de supervisión mediante un método con base en el riesgo. Para las inspecciones de farmacovigilancia que forman parte de programas de inspección de farmacovigilancia y no se pueden realizar en el centro, se puede considerar una inspección remota, si corresponde y es factible. Los inspectores y evaluadores involucrados deben considerar caso por caso la decisión sobre las inspecciones “causales”, según corresponda, para determinar si una inspección remota es factible y si podría cumplir con el propósito de la inspección solicitada.

Las inspecciones remotas deben seguir, cuando corresponda, los lineamientos que ya existen para la realización de inspecciones de farmacovigilancia, pero también deben tener en cuenta las limitaciones impuestas por el uso de un proceso remoto. Es fundamental garantizar que la parte inspeccionada cumpla con los requisitos técnicos para proporcionar acceso remoto a los sistemas electrónicos, así como también mantener la comunicación con los inspectores y proporcionarles respaldo. Durante la fase de inicio de la inspección remota, la parte inspeccionada debe proporcionar información detallada según lo solicitado por los inspectores para permitir una evaluación de viabilidad por parte del equipo de inspección¹⁴.

¹³ Consulte la nota al pie 3 de los Lineamientos sobre las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Módulo IV

¹⁴ Consulte también la información relacionada: Módulo III de buenas prácticas de farmacovigilancia: inspecciones de farmacovigilancia (consulte la sección GVP Módulo III.B.1.7. Inspecciones remotas y Inspecciones de farmacovigilancia distantes/virtuales de los TAC en una situación de crisis: puntos para considerar.

5. INFORMACIÓN Y ETIQUETADO DEL PRODUCTO

5.1. ¿Hay alguna flexibilidad en los requisitos del etiquetado y empaque para facilitar la circulación de los medicamentos dentro de la UE?

Es necesario facilitar la circulación de los medicamentos dentro de la UE para que puedan estar disponibles en los Estados Miembro donde más se los necesite. En las circunstancias excepcionales actuales, se deben utilizar en su totalidad las flexibilidades regulatorias previstas en la Directiva 2001/83/CE. Según el Artículo 63(3) de la Directiva 2001/83/CE, los Estados Miembro pueden otorgar excepciones plenas o parciales para ciertos requisitos de etiquetado y empaque con el fin de abordar problemas severos con respecto a la disponibilidad de los medicamentos.

Por consiguiente, durante la pandemia de COVID-19, los Estados Miembro podrán aceptar que la información del producto sobre los productos comercializados en su territorio no se traduzca al idioma oficial si hay problemas graves de disponibilidad de dicho medicamento en el Estado Miembro.

Además, en estas circunstancias excepcionales, se puede aceptar que la información específica nacional no aparezca en el empaque/etiquetado o que la presentación difiera de las presentaciones autorizadas en el Estado Miembro donde se comercializa el producto.

Durante la pandemia de COVID-19, el CMDh aceptó aplicar las flexibilidades de etiquetado y empaque mencionadas anteriormente a los medicamentos esenciales para su administración a pacientes con COVID-19¹⁵.

Se requiere que los TAC notifiquen este hecho con antelación a las autoridades nacionales competentes pertinentes y también deben proporcionar un enlace a un sitio web donde se pueda obtener la información del producto en el idioma oficial correspondiente. El CMDh elaborará una guía adicional sobre los requisitos/procedimientos nacionales específicos.

6. FLEXIBILIDAD ADICIONAL TEMPORAL para las BPF y las BPD

6.1. Introducción

A fin de ayudar a que los fabricantes y los distribuidores de los productos farmacéuticos lidien con las consecuencias de la pandemia y garantizar la disponibilidad de medicamentos para responder al aumento de la demanda, se han dispuesto las siguientes disposiciones para brindar algo de flexibilidad extraordinaria para las BPF y BPD.

En el caso de que la legislación nacional de los estados miembros del EEE ya proporcione herramientas jurídicas para estas situaciones extraordinarias, estas herramientas nacionales deben activarse antes de aplicar partes de las medidas propuestas.

Se les solicita a los Estados Miembro que faciliten la implementación adecuada de esta guía armonizada a fin de minimizar las interrupciones en la fabricación y el suministro de medicamentos esenciales en el EEE durante la crisis sanitaria pública.

¹⁵ Ante la duda de si un determinado medicamento es un medicamento esencial para el tratamiento de pacientes con COVID-19, el TAC puede comunicarse con las autoridades competentes (se debe recurrir a la EMA para obtener las autorizaciones de comercialización centralizadas).

Al mismo tiempo, los titulares de las autorizaciones de comercialización, las autorizaciones de fabricación y de importación o de distribución al por mayor deben tener en cuenta que no se pueden reemplazar la legislación ni las derogaciones nacionales.

La potencial implicación del uso en simultáneo de distintas flexibilidades regulatorias/de las BPF se debe evaluar como parte de un proceso de gestión de riesgos exhaustivo.

Flexibilidades de la BPF

6.2. Cuando se deban usar nuevas líneas o instalaciones adaptadas para garantizar la disponibilidad continua de los medicamentos esenciales para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 (p. ej., mediante el uso de ECMP), ¿será posible:

- i.* comenzar a utilizar las instalaciones y/o equipos después de una verificación prospectiva limitada?

Sí; cuando se consideren necesarias la reubicación o la extensión de la producción para garantizar la disponibilidad continua de estos medicamentos esenciales, será posible comenzar a utilizar las instalaciones y/o los equipos después de una verificación prospectiva limitada, siempre que:

- Se use una solicitud formal de Gestión de Riesgos de Calidad para determinar el alcance y la extensión que se requieren para que la verificación prospectiva limitada alcance el siguiente nivel de verificación/validación.
- Se adopten medidas adicionales de mitigación de riesgos, según sea necesario, para verificar el desempeño continuo aceptable y garantizar la calidad de los productos.
- Se documenten todas las decisiones en el sistema de calidad farmacéutica (PQS) y el personal autorizado, incluida la Persona Calificada, las apruebe.
- Se reanuden las tareas de verificación habituales tan pronto como se levanten las restricciones debido a la COVID-19.
- Se revisen los resultados de la verificación prospectiva limitada junto con la experiencia obtenida del uso de las instalaciones/los equipos comparándolos con las expectativas de verificación de rutina y con un programa implementado para solucionar las brechas identificadas.

- ii.* Realizar la validación concurrente de un proceso de fabricación?

Sí; en el caso de medicamentos esenciales para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 y cuando la demora en el suministro pueda afectar su tratamiento, es aceptable que se lleve a cabo la validación del proceso en simultáneo en lugar de hacerlo posteriormente.

El uso de un método de validación en simultáneo conforme a las disposiciones del Anexo 15¹⁶ se debe documentar en el sistema de calidad farmacéutica (PQS) y el personal autorizado, incluida la QP, debe aprobarlo.

¹⁶ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

También debe estar respaldado por la aplicación de los principios de gestión de riesgos de calidad mediante el uso de un método adecuado, como el que se describe en la ICH Q9, en la Parte III de la Guía de BPF.

Cuando se emplee un método de validación del proceso en simultáneo, debe haber datos suficientes para respaldar la conclusión de que cualquier lote de productos es uniforme y cumple los criterios de aceptación definidos.

Todos los equipos y los métodos de prueba relacionados deben verificarse y validarse de manera adecuada antes de iniciar la validación del proceso en simultáneo.

En el caso de los medicamentos estériles, los procesos que garantizan la esterilidad se deben validar prospectivamente. Esto incluye todo proceso de esterilización para un producto sometido a esterilización terminal, la esterilización de equipos utilizados en el procesamiento aséptico y la realización de simulaciones de procesos asépticos para un medicamento producido de manera aséptica.

El proceso de fabricación y los requisitos de control de calidad del medicamento deben reflejar los detalles aprobados en virtud de la Autorización de Comercialización. Sin perjuicio de las flexibilidades disponibles en virtud del proceso de gestión de cambios excepcionales (ref. Pregunta 2.1), todos los cambios del proceso de fabricación en sí o de los requisitos de calidad (ref. Pregunta 3.1) se deben aprobar por adelantado mediante el proceso de modificación vigente en virtud del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión.

6.3. ¿Es posible implementar cambios temporales a determinadas tareas programadas relacionadas con la calidad a fin de liberar recursos para garantizar el suministro continuo de medicamentos esenciales utilizados para el tratamiento de pacientes con COVID-19?

Sí; cuando sea necesario, se pueden implementar cambios temporales en los elementos del sistema de calidad para permitir el redireccionamiento de los recursos y concentrarlos en el suministro de medicamentos esenciales, siempre que los cambios no afecten de manera adversa la calidad, la eficacia ni la seguridad de los medicamentos fabricados en el centro.

Estos cambios temporales se deben gestionar de manera transparente dentro del sistema de calidad farmacéutica (PQS) y se deben documentar conforme al Capítulo 4 de la Guía de las BPF.

Se debe emplear la gestión de riesgos de calidad con un enfoque apropiado, como el que se describe en la ICH Q9¹⁷, para evaluar los efectos del cambio temporal¹⁸.

Se deben informar a la Persona Calificada todos los cambios planificados y estos cambios temporales no se pueden utilizar para facilitar la certificación de lotes afectados por el incumplimiento de las especificaciones registradas.

Si se justifican de manera apropiada, los cambios temporales se pueden aplicar a la postergación de determinadas operaciones de rutina, tales como:

- Mantenimiento, recalificación, revalidación, recalibración.

¹⁷ La ICH Q9 brinda orientación específica sobre los principios y algunas de las herramientas de gestión de riesgos de calidad que pueden permitir tomar decisiones más eficaces y congruentes con base en el riesgo en el marco de la crisis.

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en_a_3.pdf

- Revisión periódica de los documentos de PQS.
- Repetición de auditorías en centros de proveedores y reemplazo por auditorías remotas.
- Recapacitaciones periódicas.
- Postergación de pruebas de estabilidad, si se justifica, para concentrar los recursos en las pruebas de autorización de productos.

6.4. ¿Cuáles son las flexibilidades temporales que se pueden emplear para abordar el inminente desabastecimiento en el mercado de medicamentos importados que son fundamentales para el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

i. Posponer o renunciar a las pruebas en el otro país

A fin de acelerar la disponibilidad de estos medicamentos, se puede justificar que la QP posponga temporalmente o, de ser necesario, renuncie a las pruebas en el otro país y reciba el producto en la UE en cuarentena sin un certificado de análisis. Esto debe registrarse como una desviación del proceso normal. Se deben realizar todas las pruebas del lote en el EEE de conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización antes de que la Persona Calificada decida sobre la certificación del lote.

ii. Posponer determinadas pruebas en el EEE

En algunas situaciones, debido a las circunstancias extraordinarias que surgen a partir de la pandemia de COVID-19, puede ser necesario, en casos justificados, desviarse del requisito de realizar pruebas de importación en el EEE antes de la certificación por la QP, para evitar el desabastecimiento inmediato de los medicamentos esenciales para el tratamiento de los pacientes con COVID-19. Ante la inminencia de un desabastecimiento, la QP puede considerar la certificación de lotes específicos de medicamentos esenciales sobre la base de las pruebas realizadas en otro país en el que se haya determinado que:

- a) El producto se ha considerado esencial para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 y hay suministros escasos en los mercados del EEE. La autoridad competente relevante debe indicar/confirmar la escasez de suministros en el mercado en cuestión;
- b) Todas las pruebas de autorización de lotes especificadas en la autorización de comercialización se han realizado en el centro del otro país y los resultados obtenidos cumplen con la especificación del producto terminado;
- c) Todas las pruebas en el otro país se han llevado a cabo en instalaciones con certificación de BPF, por parte de una autoridad supervisora del EEE o un socio del MRA;
- d) La revisión del historial de pruebas en el laboratorio del otro país presenta resultados congruentes con los resultados de las pruebas en la UE;
- e) Se ha llevado a cabo en el EEE la prueba de identidad de todos los principios activos para cada lote según se describe en la autorización de comercialización;
- f) En el caso de los productos biológicos, se continúan llevando a cabo análisis por especialistas, en particular pruebas de inactivación de vacunas, en el EEE antes de la certificación de lotes;
- g) La decisión de certificar el lote antes de completar todas las pruebas de importación en el EEE se ha registrado como una desviación en el sistema de calidad farmacéutica y se ha incluido toda la justificación que respalda la decisión.

Todas las pruebas descritas en la autorización de comercialización que se hayan postergado se deberán llevar a cabo en la UE después de la certificación. Se deberá notificar de inmediato a la autoridad supervisora relevante si se identifica que el resultado de una prueba obtenido posteriormente en el EEE para un lote autorizado está fuera de especificación.

Cualquier decisión de posponer las pruebas de importación en el EEE se debe notificar con anticipación a la autoridad de supervisión pertinente, a fin de permitir que la autoridad tome medidas de supervisión, según corresponda.

Flexibilidad de las BPD

6.5. ¿Qué adaptaciones en el trabajo de la persona responsable (RP) son posibles teniendo en cuenta las restricciones de transporte, el absentismo y de otro tipo que surgen de la pandemia de COVID-19?

i. Trabajo remoto de la RP

Si una autoridad gubernamental regional o nacional ha implementado medidas de cuarentena, como restricciones para salir de los hogares en regiones o países enteros que provocan la cancelación o la prohibición del traslado, se permite el trabajo remoto de la RP únicamente mientras estén vigentes las restricciones, siempre que:

- La RP tenga acceso oportuno a toda la información necesaria para garantizar que el distribuidor mayorista pueda demostrar el cumplimiento con las BPD y que se cumplen las obligaciones de servicio público.
- La RP pueda cumplir las responsabilidades especificadas en el capítulo 2.2 de la Guía de BPD de la UE.

ii. Delegación de tareas y responsabilidades de una RP en otra RP

En el caso de que el tamaño, la estructura y la complejidad de las actividades del distribuidor sean similares y, con la aprobación previa de la autoridad competente, se puede aceptar que una RP designada por un distribuidor mayorista asuma temporalmente las tareas y las responsabilidades de otra RP designada por un distribuidor mayorista en:

- Otras divisiones del mismo grupo/empresa.
- Otra empresa dentro del mismo grupo de empresas.

Cuando la RP se asigne temporalmente a la función, deberá cumplir las responsabilidades de la función de forma personal. Después de que se lleve a cabo una evaluación de riesgos para determinar que la persona cuenta con los recursos y la capacidad necesarios para asumir responsabilidades adicionales, se definirán dichas responsabilidades y la autoridad para tomar decisiones relativas a la función en una descripción de la posición por escrito, de conformidad con los principios y la guía de BPD.

iii. Delegación de tareas de una RP en una persona que no es una RP

Cuando sea necesario, será aceptable que una RP delegue tareas en una persona con capacitación adecuada designada por un distribuidor mayorista de conformidad con el apartado 2.3 de la Guía de BPD. No obstante, la responsabilidad sobre la correcta ejecución de las tareas seguirá recayendo en la RP.

iv. Reemplazo de la RP con poca antelación

Se reconoce que, en circunstancias excepcionales como las medidas de cuarentena, restricciones de traslado o ausencia prolongada debido a enfermedad, puede ser necesario reemplazar a la RP con poca antelación. Se debe procurar por adelantado el permiso de la Autoridad Nacional Competente para reemplazar a la RP designada con un empleado con aptitud, experiencia, conocimiento y capacitación en BPD adecuadas o con la RP de un tercero.

Si la RP recientemente designada dentro del marco de la crisis por la COVID-19 no cumple todos los requisitos y las condiciones contempladas en la legislación del Estado Miembro en cuestión, la RP debe, al menos, contar con la aptitud y la experiencia así como con el conocimiento y la capacitación en BPD apropiadas para cumplir todas las responsabilidades que le fueron delegadas.

Es necesaria una notificación previa de la autoridad supervisora.

En todos los casos, la RP debe contar con conocimiento apropiado sobre el QMS de la nueva compañía.

Se destaca que las obligaciones/responsabilidades de la RP permanecen sin cambios.

6.6. ¿Es posible usar equipos nuevos o instalaciones recientemente autorizadas para el almacenamiento y la distribución de los medicamentos con verificación prospectiva limitada?

Sí; cuando sea necesario reubicar los medicamentos para responder a la demanda dentro del marco de la pandemia de COVID-19, se podrán usar equipos nuevos o equipos adaptados con verificación prospectiva limitada para permitir que se utilicen lo antes posible.

En los casos en que la validación prospectiva haya sido limitada a las instalaciones y los equipos utilizados para el almacenamiento y la distribución de medicamentos, esto se deberá compensar empleando un monitoreo continuo adecuado de manera que haya evidencia de que los medicamentos están almacenados y se transportan conforme a las condiciones requeridas. Se deben emplear los principios de Gestión de Riesgos de Calidad según el Capítulo 1.5 de la guía de BPD de la UE para determinar el alcance del monitoreo continuo requerido y el método deberá contar con la aprobación de la RP.

Se debe prestar especial atención a los equipos y las instalaciones utilizadas para el almacenamiento y la distribución de los productos con instrucciones de manejo o condiciones de almacenamiento específicas.

Se debe solicitar el acuerdo de la Autoridad Nacional Competente antes de utilizar cualquier instalación nueva para las actividades de venta mayorista.

Se deberán completar la verificación y la validación por completo y sin demora después de este periodo.

6.7. ¿Puedo implementar desviaciones planificadas de las prácticas habituales (controles de cambios temporales) en el contexto de la pandemia de COVID-19?

Sí; cuando la flexibilidad temporal se documente en el sistema de calidad, esté aprobada por la RP y se evalúe caso por caso de conformidad con un proceso de gestión de riesgos de calidad según el Capítulo 1.5 de la Guía de BPD de la UE, se puede implementar de la siguiente manera:

i. Documentación

Se puede extender el intervalo para la realización de las revisiones de rutina del Procedimiento Operativo Estándar (SOP) durante el periodo de la pandemia.

ii. Auditorías y auditorías internas

En los casos en los que no sea posible una auditoría en el centro de las personas que aceptan los contratos, la RP también puede valerse de las auditorías en papel y considerar los resultados de las inspecciones o las auditorías realizadas por terceros.

Las auditorías remotas deben otorgar seguridad de que la parte contratante es adecuada y no afectará de manera adversa el proceso de distribución mayorista.

Se puede adaptar el cronograma de auditorías internas (autoinspecciones), cuando sea necesario y estén conformes con la gestión de riesgos de calidad, a fin de liberar al personal para las tareas consideradas esenciales durante el periodo de la crisis pandémica.

Sin embargo, se deberá evaluar, documentar y autorizar cada situación con un abordaje en función de los riesgos.

iii. Incumplimientos y gestión de las CAPA

Después de una evaluación de riesgos aprobada por la RP para determinar los efectos de una desviación o un incumplimiento, se puede postergar la implementación de las CAPA para abordar una desviación que se haya determinado que implica un riesgo bajo para la calidad del producto o a las actividades al por mayor. También se pueden postergar las investigaciones de los eventos clasificados como “menores”, siempre que se realice un seguimiento de la postergación y se reanuden una vez que se levanten las restricciones por la pandemia.

Se puede posponer la emisión de documentación de gestión de cambios en relación con la implementación de las CAPA para facilitar un proceso de gestión de cambios más rápido y flexible; sin embargo, se debe registrar la aprobación del cambio. La documentación de gestión de cambios restante se deberá completar de forma retroactiva.

iv. Capacitación

Se puede adaptar el plan de capacitación de la empresa con respecto a la capacitación de rutina del personal experimentado para reflejar las necesidades priorizadas durante el periodo de la crisis pandémica.

Se debe llevar a cabo la capacitación del personal nuevo y recientemente contratado y se debe hacer hincapié en las condiciones laborales atípicas actuales.

Se deben aplicar los principios de gestión de riesgos de calidad para determinar la priorización apropiada de las necesidades de capacitación y así garantizar la aptitud del personal con respecto a las tareas que les fueron asignadas.

INFORMACIÓN ADICIONAL

El sitio web de la Comisión (https://ec.europa.eu/health/human-use_en) y el de la EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>) proporcionan información adicional. En el caso de los productos autorizados en procedimientos de reconocimiento mutuo o descentralizados, se proporcionará información adicional a través del sitio web del Grupo de Coordinación. Estas páginas se actualizarán con información adicional cuando sea necesario.

Comisión Europea
Dirección General de Salud y Seguridad
Alimentaria

Jefes de Agencias de Medicamentos

Agencia Europea de Medicamentos

Brussels, 30 September 2021
(Revision 4 – July 2021)

NOTICE TO STAKEHOLDERS

QUESTIONS AND ANSWERS ON REGULATORY EXPECTATIONS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Contents

INTRODUCTION	4
A. LEGAL AND REGULATORY GUIDANCE	4
1. ISSUES RELATED TO MARKETING AUTHORISATIONS, MARKETING AUTHORISATION PROCEDURES	4
1.1. Can medicinal products intended for use in COVID-19 patients be marketed in the absence of a marketing authorisation?.....	4
1.2. Can I postpone my renewal application?.....	5
1.3. Does the 'sunset clause' apply during a pandemic?	5
2. MANUFACTURING, IMPORTATION OF FINISHED PRODUCTS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND GMP AND GDP ISSUES	6
2.1. How can changes in the manufacturing/supply chain be implemented swiftly to ensure continuity of supplies to the EU of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients?.....	6
2.2. [UPDATED] Which measures will be taken in respect of GMP certificates and authorisations to manufacture/import in light of difficulties to conduct on-site GMP inspections due to restrictions linked to COVID-19 pandemic?.....	9
2.3. Which measures have been put in place to mitigate the suspension of on-site inspections of plasma collection centres?.....	10
i. EEA or third country sites that have been previously inspected	10
ii. EEA or third country sites that have not been previously inspected	10

2.4.	Which measures will be taken in respect of GDP certificates and wholesale authorisations in light of difficulties to conduct on-site inspections due to restrictions linked to COVID-10 pandemic?	11
2.5.	Which adaptations to the work of the QP are possible considering travelling and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?	12
i.	Remote batch certification	12
ii.	Remote audits of the active substance manufacturer	12
iii.	Batch release of investigational medicinal products imported from third countries	12
3.	QUALITY VARIATIONS	13
3.1.	Can quality requirements be waived/adapted for medicines intended to be used for the treatment of COVID-19 patients?	13
4.	PHARMACOVIGILANCE ACTIVITIES	13
4.1.	Is there any impact on reporting into EudraVigilance of Individual Case Safety Reports (ICSRs)?	13
4.2.	[NEW] Is there any impact on corrective and preventive actions management under the pharmacovigilance provisions?	14
4.3.	[NEW] Is there any flexibility in the planning and conduct of pharmacovigilance system audits?	14
4.4.	[NEW] Which measures will be taken in light of difficulties to conduct on-site pharmacovigilance inspections during the COVID-19 pandemic?	15
5.	PRODUCT INFORMATION AND LABELLING	16
5.1.	Is there any flexibility in the labelling and packaging requirements to facilitate the movement of medicinal products within the EU?	16
6.	ADDITIONAL TEMPORARY GMP AND GDP FLEXIBILITY	16
6.1.	Introduction	16
6.2.	When new lines or re-purposed facilities are to be used to ensure continuous availability of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients (e.g. through use of ECMP), is it possible to:	17
i.	Introduce premises and/or equipment into use following limited prospective qualification?	17
ii.	perform concurrent validation of a manufacturing process?	17
6.3.	Is it possible to implement temporary changes to certain scheduled quality related tasks in order to free resources for ensuring continued supply of crucial medicines used for treatment of patients infected with Covid-19?	18
6.4.	What temporary flexibilities can be employed to address imminent market shortage of imported medicines, which are crucial for treatment of COVID-19 patients?	19
i.	Postponing or waiving the testing in the third country?	19

ii.	Postponing certain testing in the EEA?	19
6.5.	Which adaptations to the work of the Responsible Person (RP) are possible considering travelling, absenteeism and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?	20
i.	Remote working of the RP	20
ii.	Delegation of duties and responsibilities of an RP to another RP?	20
iii.	Delegation of duties of an RP to a person who is not a RP	21
iv.	Replacement of the RP at short notice.....	21
6.6.	Is it possible to use new equipment or newly authorised premises for storage and distribution of medicinal products with limited prospective qualification?	21
6.7.	Can I introduce planned deviations from normal practice (temporary change controls) in the context of the COVID-19 pandemic?	22
i.	Documentation	22
ii.	Audits and internal audits	22
iii.	Non-conformities and CAPA management.....	22
B.	ADDITIONAL INFORMATION	23

INTRODUCTION

The current COVID-19 pandemic has a considerable impact on citizens, patients and businesses. It may force marketing authorisation holders of medicinal products and regulatory authorities to operate under business continuity mode, impacting the standard way of working. Moreover, public health needs may require quick actions or re-prioritisation of operations.

The ultimate aim of the EU legislation on medicinal products is to ensure a high level of public health. The COVID-19 pandemic is posing unprecedented challenges and ensuring continuity of supplies of medicines is a priority for public health. Therefore, it is necessary to articulate appropriate measures to minimise risks of shortages while ensuring that the high standards of quality, safety and efficacy of medicines made available to patients in the EU are maintained.

This document provides guidance to marketing authorisation holders of medicinal products for human use (“MAH”) on regulatory expectations and flexibility during the COVID-19 pandemic. The document will be updated to address new questions and to adjust the content thereof to the evolution of the pandemic. For queries related to specific products that are not specifically addressed in this document, MAHs are invited to address the European Medicines Agency (for centrally authorised products) or the relevant national competent authorities (for nationally authorised products).

This document remains valid until further notice. It has been developed in cooperation between the European Commission, the Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (“CMDh”), the Inspectors Working Group and the European Medicines Agency (“EMA”).

The ultimate responsibility for the interpretation of EU legislation is vested on the European Court of Justice and therefore the content of this document is without prejudice to a different interpretation that may be issued by the European Court of Justice.

A. LEGAL AND REGULATORY GUIDANCE

1. ISSUES RELATED TO MARKETING AUTHORISATIONS, MARKETING AUTHORISATION PROCEDURES

1.1. Can medicinal products intended for use in COVID-19 patients be marketed in the absence of a marketing authorisation?

A marketing authorisation is required before medicinal products can be marketed in the EU. A marketing authorisation granted by the European Commission is valid in all Member States (centralised marketing authorisation). A marketing authorisation granted by a National Competent Authority (“NCA”) in a Member State is valid only in that Member State (national marketing authorisation). Procedures exist to facilitate the granting of national marketing authorisations of medicinal products that are authorised in another EU/EEA Member State.¹

¹ Mutual recognition procedure (“MRP”) and decentralised procedure (“DCP”) established by Directive 2001/83/EC.

The coordination group established under Article 27 of Directive 2001/83/EC (CMDh) has agreed to promote the use of zero-day mutual recognition procedure/repeat use procedure to expand national marketing authorisations to new Member States who need these medicinal products.

Member States may also authorise a medicinal product that has already been authorised in another EU Member State in accordance with Article 126a of Directive 2001/83/EC.

In cases where no centralised/relevant national marketing authorisation exists, Member States can make use of possibilities foreseen in Directive 2001/83/EC, including resorting to compassionate use, or authorisation of the distribution of an unauthorised medicinal product in accordance with Article 5(2) of Directive 2001/83/EC.

To permit prompt assessment of these requests, applicants are requested to identify any such communication to the relevant NCA with the message “CONCERNS COVID-19”.

1.2. Can I postpone my renewal application?

According to Article 14 of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 24 of Directive 2001/83/EC the initial standard marketing authorisation is valid for five years. Such marketing authorisation may be renewed on the basis of a re-evaluation of the benefit-risk assessment. To this end, the MAH shall provide the Agency or the NCAs with a consolidated version of the file in respect of quality, safety and efficacy, at least 9 months before the marketing authorisation ceases to be valid.

MAHs facing difficulties to meet this deadline due to exceptional circumstances arising from the COVID pandemic, are invited to contact the EMA (for centrally authorised products) or the reference Member State (for products authorised under the MRP/DCP) before the foreseen deadline of the submission of the renewal application with a justified request to postpone the submission of the complete dossier to a later point in time. The reference Member State will consult with the concerned Member State(s) and advise the MAH on any further step to be taken before the foreseen deadline. In case of purely national marketing authorisations, the relevant national competent authority should be contacted.

The same considerations apply to conditional marketing authorisations granted in accordance with Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004.

1.3. Does the 'sunset clause' apply during a pandemic?

According to Article 24(4) to (6) of Directive 2001/83/EC and Articles 14(4) to (6) of Regulation (EC) No 726/2004, any authorisation which within three years of its granting is not followed by the actual placing on the market of the authorised product in the authorising Member State or on the Union market will cease to be valid. When an authorised product previously placed on the market in the authorising Member State or in the Union is no longer actually present on the market for a period of three consecutive years, the authorisation for that product will cease to be valid.

Due to the current pandemic, initial market launch plans may need to be adapted in a way that could trigger the sunset clause mechanism. MAHs are reminded of the

possibility to request an exemption in view of exceptional circumstances and on public health grounds.

For centrally authorised products such request has to be submitted under Article 14(6) of Regulation (EC) No 726/2004 to the European Commission. During the pandemic, the Commission may accept sunset clause requests that refer to the pandemic as a reason without the need for any further justification.

For nationally authorised products such requests have to be submitted to the competent authorities of the Member State(s) concerned. It will be decided according to the national rules considering the pandemic situation.

2. MANUFACTURING, IMPORTATION OF FINISHED PRODUCTS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND GMP AND GDP ISSUES

2.1. How can changes in the manufacturing/supply chain be implemented swiftly to ensure continuity of supplies to the EU of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients?

MAHs may experience supply chain/manufacturing disruptions due to manufacturing, distribution and trade restrictions arising from the COVID-19 pandemic. Ensuring continuity of supplies of medicinal products is a priority for public health.

It is therefore necessary to articulate regulatory tools that permit MAHs to swiftly source starting materials, reagents, intermediates or active substances from alternative suppliers, where that is necessary to ensure supplies to the EU of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients. The addition of new manufacturing sites for part or all of the manufacturing process, as well as changes in the site(s) responsible for quality control should also be facilitated.

To reduce the risk of shortages or disruption of supply following from manufacturing and/or supply problems, an exceptional change management process (ECMP) is made available to MAHs of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients. The ECMP will permit the swift implementation of changes to suppliers and/or manufacturing/control sites necessary to reduce the risks of shortages under certain conditions intended to ensure the quality of the medicinal product, while deferring the full assessment of the variation.

Under the ECMP, MAHs will be able to exceptionally source starting materials, reagents, intermediates or active substances from suppliers not specifically mentioned in the marketing authorisation if that is necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU. Likewise, MAHs will be able to use manufacturing sites or sites responsible for quality control that are not specifically mentioned in the marketing authorisation in cases where the use of an alternative site is necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU.

Scope

The ECMP is only available for crucial medicines for use in COVID-19 patients.²

The ECMP is only available for the following changes:

- Changes in the manufacturing and/or control sites that are necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU.
- Changes in suppliers of starting materials, reagents, intermediates or active substances where that is necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU.

It is stressed that the ECMP cannot cover:

- Changes classified as extensions of the marketing authorisation in accordance with Annex I of Commission Regulation (EC) No 1234/2008.
- Deviations from the requirements in the marketing authorisation or from GMDP³ (other than the changes of suppliers and/or manufacturing/control sites above-referred).
- Changes to the dossier other than changes of suppliers or manufacturing/control sites.

Procedure

Step 1:

MAHs that wish to rely on the ECMP must notify the relevant national competent authority that granted the marketing authorisation or EMA (in case of centrally authorised products). In the notification, the MAH should:

- Specify the intention to use the ECMP for the specific medicinal product.
- State the medicinal product concerned.
- Provide a summary description of the changes that will be implemented. A notification should be submitted for each supplier and/or manufacturing/control site that is implemented under the ECMP.
- Commit to ensure that the quality of the finished product will not be compromised. To this end, the MAH should ensure that the new suppliers/sites abide by the quality standards applicable in the EU and, in particular, that the specifications (both for active substance(s) and finished product) in the marketing authorisation are respected. Where required by EU legislation, manufacturing/control site used under the ECMP should have an

² When in doubt whether a given medicinal product is a crucial medicine for treatment of COVID-19 patients, the MAH may contact the relevant competent authorities (EMA should be contacted for centralised marketing authorisations).

³ Good Manufacturing and Distribution Practices.

EU GMP certificate or have been certified by the authorities of a country with whom the EU has concluded a mutual recognition agreement.⁴ If the latter conditions are not met, a variation in accordance with Commission Regulation (EC) No 1234/2008 should be submitted.

- Commit to notify the implementation of the changes made to the relevant competent authorities within 48 hours after the change is implemented by the MAH. In the case of centrally-authorised products, notifications should be made to the EMA.
- Commit to submit the corresponding variation application to the competent authorities no later than within 6 months following the implementation of the change.

Step 2:

The relevant competent authority will assess the notification and specifically whether the application concerns crucial medicines for use in COVID-19 patients (in case of marketing authorisations granted under the mutual recognition or the decentralised procedure, the reference Member State will consult the concerned Member States). Within two working days, the MAH will be informed whether the relevant competent authority has agreed to the application of the ECMP. If within two working days following the submission date the relevant competent authority has not raised objections, the application of the ECMP shall be deemed accepted.

Step 3:

Within 48 hours after the change is implemented by the MAH, a notification is submitted to the competent national authorities or EMA (in the case of centrally-authorised products). The notification should indicate the medicinal product that is concerned as well a summary description of the change made.

Step 4:

Within 6 months after the implementation of the respective changes, a variation is submitted. The variation submission should provide all the data requirements provided for under the *Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.*

Grouping of relevant variations in accordance with Commission Regulation (EC) No 1234/2008 remains possible.⁵

Important remarks

⁴ It is acknowledged that the GMP certificate for the site may not specifically cover the medicinal product at stake.

⁵ Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

The ECMP does not cover changes other than those specifically foreseen in the scope thereof (*see* above). Other changes should be notified as a variation. Absence of the submission of the relevant variation constitutes a breach of the obligations of the MAHs.

The agreed ECMP can cease to be valid in case one or more of the above-referred commitments are not fulfilled (including *e.g.* that critical findings in respect of the quality of the product are identified).

2.2. [UPDATED] Which measures will be taken in respect of GMP certificates and authorisations to manufacture/import in light of difficulties to conduct on-site GMP inspections due to restrictions linked to COVID-19 pandemic?

The COVID-19 pandemic has triggered national and international restrictions that may affect and/or prevent the conduct of certain on-site GMP inspections. In light of the severity of the current circumstances, measures should be put in place to ensure availability of GMP certificates and authorisations to manufacture/import to support regulatory submissions, as well as to maintain the validity of current GMP certificates and authorisations to manufacture/import.

Specifically, the validity of GMP certificates that support the manufacture and importation of medicinal products in the EEA should be extended to avoid disruptions in the availability of medicines. The validity of authorisations to manufacture/import should also be extended (in case they are time-limited). With a view to ensure the quality of medicines marketed in the EU/EEA, a distinct approach should be taken for sites that are located in the EEA and sites located outside the EEA that have never been inspected by an EEA supervisory authority.

Sites located in the EEA

The validity of GMP certificates for manufacturing/importing sites of active substances and/or finished products in the EEA should be extended until the end of 2022 without the need for further action from the holder of the certificate.⁶ This automatic extension does not apply where restrictions on the validity period are stated in the clarifying remarks of the GMP certificate and does not cover changes in the scope of the GMP certificate (*e.g.* new buildings, new medicinal products).

The validity of time-limited authorisations/registrations to manufacture/import should also be extended until the end of 2022 without the need for further action from the authorisation/registration holder. This automatic extension does not cover changes in the scope of the authorisation/registration (*e.g.* new premises, new medicinal products).

For new sites/facilities in the EEA that have never been inspected and authorised, a distant assessment may be conducted in order to evaluate if the site could be authorised without a pre-approval inspection. In such cases, it should be indicated that the certificate has been granted on the basis of a distant assessment. Moreover, an on-site inspection should be conducted when circumstances permit. If the outcome of the distant assessment does not permit the granting of the GMP certificate, a clock-stop will be triggered until an on-site inspection is possible.

⁶ An explanatory footer has also been introduced in EudraGMDP database.

Sites located outside the EEA

The validity of GMP certificates for manufacturing sites of active substances and/or finished products located outside the EEA should be extended until the end of 2022 without the need for further action from the holder of the certificate, unless the issuing/supervisory authority takes any action that affects the validity of the certificate. This automatic extension does not apply where restrictions on the validity period are stated in the clarifying remarks on the GMP certificate and does not cover changes in the scope of the GMP certificate (e.g. new buildings, new medicinal products).

For new sites/facilities in third countries where an inspection is required, and where there is no operational mutual recognition agreement (MRA) or the scope is not covered by the MRA, a distant assessment by an EEA supervisory authority may be conducted. A GMP certificate may be granted depending on the outcome of the assessment. In such cases, it should be indicated that the certificate has been granted on the basis of a distant assessment. Moreover, an on-site inspection should be conducted when circumstances permit. If the outcome of the distant assessment does not permit the granting of the GMP certificate, a clock-stop will be triggered until an on-site inspection is possible.

Important remarks

On-site inspections will be conducted according to risk-based inspection planning, taking into account any restriction due to COVID-19.⁷

It is stressed that the obligation of manufacturers and importers to comply with GMP is not waived. It is incumbent upon manufacturers and importers to continue complying with GMP. Supervisory authorities will remain vigilant to ensure the quality of medicines that are made available to patients in the EEA. Inspections (including distant assessments) may be launched at any time and, in case of non-compliance, appropriate regulatory actions will be triggered.

2.3. Which measures have been put in place to mitigate the suspension of on-site inspections of plasma collection centres?

i. EEA or third country sites that have been previously inspected

The supervisory authority will implement a control measure in line with EMA recommendation EMA/INS/GMP/534269/2018 "Application of inspection and control measures". Supervisory authorities will issue Statements of Next Inspection (SONIs) which will state the recommended date of the next inspection.

ii. EEA or third country sites that have not been previously inspected

If the centre is operated by a parent company that already operates other centres that are included in the manufacturers' PMF then Supervisory authorities should carry out a distant assessment for individual centres. Supervisory authorities will issue Statements of Next Inspection (SONIs) which will state the recommended date of the next inspection.

⁷ Resumption of inspections will vary according to timing of the lifting of containment measures taken by each country and other factors such as restoration of transport links.

A clarifying remark will be made in the SONI:

“Due to the restrictions caused by COVID-19, the period of validity of the SONI in effect at the time of declaration of the pandemic by WHO is extended applying inspection and control measures in line with EMA recommendation EMA/INS/GMP/534269/2018 "Application of inspection and control measures...". On-site inspections will resume as soon as there is a consensus that the period of the public health crisis has passed. The clarifying remark section of individual SONIs will indicate any exceptions. Competent authorities reserve the right to inspect a blood establishment should the need arise”.

If the outcome of the distant assessment does not permit the approval of the establishment, a clock-stop will be triggered until an on-site inspection is possible.

If the Centre is operated by a parent company that has never previously been inspected or where the parent company is in a compliance management programme then an on-site inspection will be required.

2.4. Which measures will be taken in respect of GDP certificates and wholesale authorisations in light of difficulties to conduct on-site inspections due to restrictions linked to COVID-10 pandemic?

In light of difficulties to conduct on-site GDP inspections due to restrictions arising from the COVID-19 pandemic, the validity of GDP certificates should be extended until the end of 2022 without the need for further action from the holder of the certificate.

The validity of time-limited wholesale authorisations should also be extended until the end of 2022 without the need for further action from the holder of the authorisation.⁸ This automatic extension does not apply where restrictions on the validity period are stated in the clarifying remarks on the GDP certificate and also does not cover changes in the scope of the authorisation (e.g. type of medicinal products or authorised operations).

On-site inspections will be conducted according to risk-based inspection planning, taking into account any restriction due to COVID-19.⁹

It is stressed that the obligation of distributors and wholesalers to comply with GDP is not waived. It is incumbent upon distributors and wholesalers to continue complying with GDP. Supervisory authorities will remain vigilant to ensure the quality of medicines that are made available to patients in the EEA. Inspections (including distant assessments) may be launched at any time and, in case of non-compliance, appropriate regulatory actions will be triggered.

⁸ An explanatory footer has also been introduced in EudraGMDP database.

⁹ Resumption of inspections will vary according to timing of the lifting of containment measures taken by each country and other factors such as restoration of transport links.

2.5. Which adaptations to the work of the QP are possible considering travelling and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?

i. Remote batch certification

The remote batch certification is permissible under EU GMP rules, provided that the QP has access to all information necessary to enable them to certify the batch.

While in some Member States additional requirements have been introduced which may preclude remote certification, considering the current restrictions of travelling linked to the COVID-19 pandemic, the remote certification should be acceptable in all EEA Member States.

It is stressed that the obligations/responsibilities of the QP remain unchanged.

ii. Remote audits of the active substance manufacturer

On-site audits should be conducted by the manufacture or independent third party auditors where possible. If not possible, the QP can rely on remote audits and also take into consideration the results of inspections from EEA authorities.¹⁰

Remote audits should provide confidence that the active substance is fit-for-purpose and will not negatively affect the safety and efficacy of the medicinal product. The QP is expected to justify the controls in place on a scientific basis and record a risk assessment on a product specific basis.¹¹

iii. Batch release of investigational medicinal products imported from third countries

In case of imports of investigational medicinal products from third countries, the QP should ensure that the quality of the batch is in accordance with the terms of the clinical trial authorisation (including compliance with the terms of the Product Specification File) and that it has been manufactured in accordance with quality standards at least equivalent to the GMP requirements applied in the EEA.

On-site audits should be conducted by the manufacture or independent third party auditors where possible. If not possible, the QP may rely on remote audits including remote observations of activities, interview of personnel and review of documents including, as appropriate:

- batch records, including in-process test reports and release reports,
- the validation status of facilities, processes and methods,
- examination of finished packs, the results of any analyses or tests performed after importation (where relevant),
- stability reports, the source and verification of conditions of storage and shipment,

¹⁰ Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#eu-gmp-guide-part-ii:-basic-requirements-for-active-substances-used-as-starting-materials:-gmp-compliance-for-active-substances-section>

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-template-qualified-persons-declaration-concerning-good-manufacturing-practice-gmp_en.pdf

- audit reports concerning the quality system of the manufacturer, *etc.*

3. QUALITY VARIATIONS

3.1. Can quality requirements be waived/adapted for medicines intended to be used for the treatment of COVID-19 patients?

Without prejudice to the flexibilities afforded by the ECMP, the quality requirements foreseen in the marketing authorisation should be complied with for medicinal products marketed in the EU, including medicinal products that are administered to COVID-19 patients.

MAHs facing difficulties to perform the quality controls foreseen in the marketing authorisation, due to *e.g.* a significant increase of manufacturing capacity to meet the demands of patients in the EU or other circumstances related to the COVID-19 pandemic, are invited to contact the competent authorities and to present an adapted control scheme based on a risk-based approach. This request should be submitted as a variation in accordance with Commission Regulation (EC) No 1234/2008.

Other changes to the quality requirements foreseen in the marketing authorisations should also be processed in accordance with the Commission Regulation (EC) No 1234/2008.

To permit prompt assessment of these variation applications, applicants are requested to identify any such communication with the subject “CONCERNS COVID-19” next to the procedure number in the email heading¹².

4. PHARMACOVIGILANCE ACTIVITIES

4.1. Is there any impact on reporting into EudraVigilance of Individual Case Safety Reports (ICSRs)?

According to Article 107 of Directive 2001/83/EC, MAHs shall submit electronically to the Eudravigilance database all serious suspected adverse reactions that occur in the Union and in third countries within 15 days following the day on which the MAH gained knowledge of the event. All non-serious suspected adverse reactions that occur in the Union shall be submitted within 90 days.

This includes adverse reactions that result from use outside the terms of the marketing authorisation (off-label use).

During the current pandemic the reporting of adverse events related to the widespread use of medicinal products for the treatment or prevention of the pathogen causing the pandemic may increase. At the same time, there is a risk that during a pandemic workforces in industry may be reduced due to high employee absenteeism.

¹² For electronic submissions made to EMA, COVID-19 related applications should be indicated by selecting YES to ‘COVID19 related’ flag in the eSubmission Gateway XML delivery file user interface.

These exceptional circumstances may force companies to activate business continuity plans and prioritise activities. Therefore, in case MAHs are for justified reasons relating to the pandemic unable to continue standard reporting operations, they should temporarily – until the pandemic is resolved – prioritise the reporting obligations as follows:

- Submission of serious ICSRs associated with medicinal products used for the treatment or prevention of the pathogen causing the pandemic;
- Submission of other serious ICSRs;
- Submission of non-serious ICSRs associated with medicinal products used for the treatment or prevention of the pathogen causing the pandemic;
- Submission of other non-serious ICSRs.

While in the present exceptional circumstances, some MAHs may have understandable difficulties complying with the relevant deadlines, it is essential that MAHs report all serious ICSRs within the 15 days set out in Directive 2001/83/EC. Where MAHs make use of prioritisation, they shall put a note in the pharmacovigilance system master file recording such practice.

For reports originating from compassionate use or named patient use, marketing authorisation holders should continue to follow the guidance in GVP Module VI Section VI.C.1.2.2.

4.2. [NEW] Is there any impact on corrective and preventive actions management under the pharmacovigilance provisions?

According to Article 11(1)(e) of Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012, Marketing Authorisation Holders (MAHs) shall put in place specific quality system procedures and processes in order to ensure the effective communication with the national competent authorities and the Agency on corrective and preventive actions.

During the pandemic situation MAHs might activate business continuity plans and prioritise activities. Therefore, in case MAHs are unable to continue standard management of corrective and preventive actions, for justified reasons relating to the pandemic, they should temporarily prioritise the deviations by applying risk-based approach taking into account relative criticality of the deviation to risks impacting the pharmacovigilance system, processes and parts of processes.

Any deviation from the processes and procedures, due to the prioritisation of activities during the pandemic, should be duly recorded as soon as identified, limited in time and should be addressed and closed when the circumstances permit so, taking into consideration the management of backlogs.

4.3. [NEW] Is there any flexibility in the planning and conduct of pharmacovigilance system audits?

According to Article 13(1) of Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012, MAHs shall perform risk-based audits of the quality system at regular intervals to ensure that the quality system complies with the quality system requirements set out in Articles 8, 10, 11 and 12 and to determine its effectiveness.

Those audits shall be conducted by individuals who have no direct involvement in or responsibility for the matters or processes being audited. According to Article 13 (2) of the Regulation, corrective action(s), including a follow-up audit of deficiencies, shall be taken where necessary. A report on the results of the audit shall be drawn up for each audit and follow-up audit and sent to the management responsible for the matters audited.

During the current pandemic MAHs may need to activate business continuity plans and prioritise activities. This may have an impact on planned audits. Any adaptation in the planning and conduct of audits should be based on a risk-based approach with all decisions clearly justified and duly documented as part of a prioritisation strategy. For cause audits should be prioritised and planned audits should be conducted as soon as possible and without undue delay.

Before considering to delay a planned audit, alternative approaches, such as remote audits may need to be considered in the short-term. Where a decision has been made to conduct remote audits, the MAH should consider how these audits will ensure the independent and objective evaluation of the fulfilment of pharmacovigilance requirements by the auditee. This would typically involve a mixture of interview sessions (e.g. via telephone or video conferencing) and document review. Utilising questionnaires alone, without supporting evidence, would not be accepted as audits¹³. Partners should be kept informed on the overall risk-based strategy. In case of uncertain results, a follow up audit shall be performed as soon as possible.

4.4. [NEW] Which measures will be taken in light of difficulties to conduct on-site pharmacovigilance inspections during the COVID-19 pandemic?

During the COVID-19 pandemic, on-site inspections may not be possible due to multiple factors including difficulties and restrictions related to travelling between and within the countries, restrictions to accessing facilities and additional health risks for inspectors and inspectees. Regulatory authorities also may need to prioritise, reduce or postpone certain activities and look for alternative ways of supervision using a risk-based approach. For pharmacovigilance inspections that are part of pharmacovigilance inspection programmes and cannot be conducted on-site, a remote inspection may be considered, if appropriate and feasible. Decision on “for cause” inspections should be considered on a case-by-case basis by inspectors and concerned assessors, as applicable, to determine whether a remote inspection is feasible and it could fulfil the purpose of the requested inspection.

Remote inspections should follow, where applicable, the guidelines that already exist for the conduct of pharmacovigilance inspections but should also take into consideration the limitations imposed by using a remote process. It is fundamental to ensure that the inspectee meets the technical requirements to provide remote access to electronic systems, as well as maintains communication with and provides support to inspectors. During the remote inspection initiation phase, the inspectee should provide detailed information as requested by the inspectors to allow a feasibility assessment by the inspection team¹⁴.

¹³ See footnote 3 of the [Guideline on Good Pharmacovigilance practices, Module IV](#).

¹⁴ See also related information: [Good pharmacovigilance practice Module III– Pharmacovigilance inspections \(see section GVP Module III.B.1.7. Remote inspections](#) and [Distant/virtual pharmacovigilance inspections of MAHs during a crisis situation- Points to consider](#).

5. PRODUCT INFORMATION AND LABELLING

5.1. Is there any flexibility in the labelling and packaging requirements to facilitate the movement of medicinal products within the EU?

It is necessary to facilitate the movement of medicinal products within the EU so that they can be made available in the Member States where are needed the most. In the current exceptional circumstances, the regulatory flexibilities foreseen in the Directive 2001/83/EC should be fully utilised. Under Article 63(3) of Directive 2001/83/EC Member States may grant full or partial exemptions to certain labelling and packaging requirements to address severe problems in respect of the availability of medicinal products.

During the COVID-19 pandemic, Member States may therefore accept that the product information of products marketed in their territory may not be translated into the relevant official language if there are severe problems of availability of that medicinal product in the Member State.

In these exceptional circumstances, it may moreover be accepted that national specific information does not appear in the packaging/labelling, or that the presentation differs from the presentations authorised in the Member State where the product is marketed.

During the COVID-19 pandemic, the CMDh has agreed to apply the labelling and packaging flexibilities above-referred crucial medicines for use in COVID-19 patients.¹⁵

MAHs are required to notify the relevant national competent authorities in advance and should also provide a link to a website where the product information in the relevant official language may be obtained. Further guidance on specific national requirements/procedures will be developed by CMDh.

6. ADDITIONAL TEMPORARY GMP AND GDP FLEXIBILITY

6.1. Introduction

To help manufacturers and distributors of pharmaceutical products to cope with the consequences of the pandemic and ensure availability of medicinal products to respond to increased demand, following provisions have been made to allow for some extraordinary GMP and GDP flexibility.

In case national legislation in EEA member states already provides legal tools for such extraordinary situations, these national tools need to be triggered before applying parts of the proposed measures.

Member States are encouraged to facilitate appropriate implementation of this harmonised guidance in order to minimise the disruption of manufacturing and supply of crucial medicines in EEA during the public health crisis.

¹⁵ When in doubt whether a given medicinal product is a crucial medicine for treatment of COVID-19 patients, the MAH may contact the relevant competent authorities (EMA should be contacted for centralised marketing authorisations).

At the same time, holders of marketing authorisations, manufacturing and import or wholesale distribution authorisations need to take into account that national legislation and derogations cannot be superseded.

The potential implication of simultaneous use of multiple regulatory/GMP flexibilities should be appropriately assessed as part of a comprehensive risk management process.

GMP Flexibilities

6.2. When new lines or re-purposed facilities are to be used to ensure continuous availability of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients (e.g. through use of ECMP), is it possible to:

- i.* Introduce premises and/or equipment into use following limited prospective qualification?

Yes, when relocation or extension of production is deemed necessary to ensure continuous availability of these crucial medicines it may be possible that the premises and/or equipment could be introduced into use following limited prospective qualification, providing that:

- Formal application of Quality Risk Management is used to determine the required scope and extent of the limited prospective qualification in order to proceed to the next level of qualification/validation.
- Additional risk mitigation measures are adopted, as required, to verify acceptable ongoing performance and ensure product quality.
- All decisions are documented within the pharmaceutical quality system (PQS) and approved by authorised personnel, including the Qualified Person.
- Regular qualification tasks are resumed as soon as COVID-19 restrictions are lifted.
- The results of the limited prospective qualification together with the experience from usage of the premises / equipment is reviewed against routine qualification expectations and a programme put in place to address any gaps identified.

- ii.* perform concurrent validation of a manufacturing process?

Yes, for crucial medicines for treatment of COVID-19 patients and where delay in supply may affect those treatment, it is acceptable to conduct process validation concurrently rather than prospectively.

The use of a concurrent validation approach according to the provisions given in Annex 15¹⁶ should be documented within the pharmaceutical quality system (PQS) and approved by authorised personnel including the QP. It should also be supported

¹⁶ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

by application of quality risk management principles using an appropriate approach such as described in ICH Q9¹⁷ within Part III of the GMP Guide¹⁸.

Where a concurrent process validation approach is employed, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria.

All related equipment and testing methods should be appropriately qualified and validated prior to commencing concurrent process validation.

For sterile medicinal products, the processes that assure sterility must be prospectively validated. This would include any sterilisation process for a terminally sterilised product, sterilisation of equipment used in aseptic processing and completion of aseptic process simulations for an aseptically produced medicine.

The manufacturing process and quality control requirements for the medicinal product must reflect the details as approved under the Marketing Authorisation. Without prejudice to any flexibilities available through the exceptional change management process (ref Q&A 2.1), any changes to the manufacturing process itself or the quality requirements (ref Q&A 3.1) must be approved in advance through the existing variation process under Commission Regulation (EC) No 1234/2008.

6.3. Is it possible to implement temporary changes to certain scheduled quality related tasks in order to free resources for ensuring continued supply of crucial medicines used for treatment of patients infected with Covid-19?

Yes, where necessary temporary changes in elements of the quality system may be introduced to enable redirection of resources to focus on supply of crucial medicines, provided that the changes do not adversely impact quality, efficacy and safety of medicinal products manufactured on the site.

Such temporary changes should be managed transparently within the pharmaceutical quality system (PQS) and documented according to GMP Guideline Chapter 4.

Quality risk management should be employed using an appropriate approach such as described in ICH Q9 to assess the impact of the temporary change.

The Qualified Person should be made aware of any planned changes and these temporary changes cannot be used to facilitate certification of batches affected by non-compliance with registered specifications.

If appropriately justified, temporary changes could apply to deferral of certain routine operations such as:

- Maintenance, requalification, revalidation, recalibration,

¹⁷ ICH Q9 specifically provides guidance on the principles and some of the tools of quality risk management that can enable more effective and consistent risk based decisions in the context of the crisis.

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf

- Periodic review of PQS documents,
- On sites re-audits of suppliers, and replacement by remote audits,
- Periodic re-trainings,
- Deferral of stability testing, where justified, to focus resources on product release testing.

6.4. What temporary flexibilities can be employed to address imminent market shortage of imported medicines, which are crucial for treatment of COVID-19 patients?

i. Postponing or waiving the testing in the third country?

In order to make such medicinal products, more rapidly available, it may be justified for the QP to temporarily postpone or, if necessary waive the testing in the third country and receive the product under quarantine in the EU without a certificate of analysis. This should be recorded as a deviation from the normal process. The batch should be fully tested in the EEA in accordance with the requirements of the marketing authorisation prior to decision on certification of the batch by the Qualified Person.

ii. Postponing certain testing in the EEA?

In certain situations, due to the extraordinary circumstances emerging from the COVID-19 pandemic, it may be necessary in justified cases to deviate from the requirement for importation testing in the EEA, prior to QP certification in order to prevent immediate shortage of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients. Where there is imminent shortage, the QP may give consideration to certification of specified batch(es) of crucial medicines based on testing performed in a third country where it has been ascertained that:

- a) The product has been deemed crucial for treatment of COVID-19 patients and is in short supply in the EEA market(s). Shortage in supply must be stated/confirmed by the relevant competent authority in the market concerned;
- b) All the batch release tests specified in the marketing authorisation have been performed at the third country site and the results obtained comply with the finished product specification;
- c) All of the testing in the third country has been conducted in facilities which have been GMP certified by an EEA supervisory authority or MRA partner;
- d) Review of the testing history in the third country laboratory shows results consistent with the EU test results;
- e) Identity testing of all the active substance(s) for each batch as described in the marketing authorisation, has been carried out in the EEA;
- f) For biological products, specialist analyses, notably vaccine inactivation tests, continue to be performed in the EEA before batch certification;
- g) The decision to certify the batch prior to completing full importation testing in the EEA has been recorded as a deviation in the pharmaceutical quality system and all supporting rationale for the decision included.

Any tests described in the marketing authorisation which had been postponed, should be carried out in the EU after certification. The relevant supervisory authority should be notified immediately if any test results subsequently obtained in the EEA for a released batch are found to be out-of-specification.

Any decision to postpone importation testing in the EEA should be notified in advance to the relevant supervisory authority, in order to enable the authority to take supervisory action, as appropriate.

GDP Flexibility

6.5. Which adaptations to the work of the Responsible Person (RP) are possible considering travelling, absenteeism and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?

i. Remote working of the RP

If a regional or national government authority has implemented quarantine measures such as stay-at-home restrictions for entire regions or the whole country resulting in cancellation or prohibition of travelling, then remote working of the RP is permissible, limited to the duration of the restrictions, provided that :

- the RP has timely access to all information necessary to ensure that the wholesale distributor can demonstrate GDP compliance and that public service obligations are met.
- the RP can fulfil responsibilities specified in chapter 2.2 EU GDP Guidelines.

ii. Delegation of duties and responsibilities of an RP to another RP?

In case of comparable size, structure and complexity of distributor's activities and with prior approval by the competent authority, it could be acceptable for a RP designated by a wholesale distributor to temporarily take over the duties and responsibilities of another RP designated by a wholesale distributor in:

- Another branch(es) of the same group / company.
- Another company within the same group of companies.

When temporarily designated to the role, the RP should fulfil his responsibilities of the role personally. After a risk assessment has been performed to determine that the person has the resources and capacity to take on the additional responsibilities, a written job description should define those responsibilities and the authority to make decisions relevant to the role, in compliance with the principles of and guidelines of GDP.

iii. Delegation of duties of an RP to a person who is not a RP

When necessary, it is acceptable for a RP to delegate duties to an appropriately trained person designated by a wholesale distributor according to paragraph 2.3 of the GDP Guide. However, responsibilities for the correct execution of the duties remain with the RP.

iv. Replacement of the RP at short notice

It is recognised that under exceptional circumstances, like quarantine measures travel restrictions or longer absence due to sickness, it may become necessary to replace the RP at short notice. Agreement of the National Competent Authority should be sought in advance for replacement of the designated RP by an employee with appropriate competence, experience, knowledge and training in GDP or a third party RP.

If the newly designated RP within the timeframe of the COVID-19 crisis does not meet all the qualifications and conditions provided for by the legislation of the Member State concerned, the RP should at least have appropriate competence and experience as well as knowledge of and training in GDP to fulfil all delegated responsibilities.

Prior notification of the supervisory authority is necessary.

In all cases, the RP should have appropriate knowledge about the QMS of the new company.

It is stressed that the obligations/responsibilities of the RP remain unchanged.

6.6. Is it possible to use new equipment or newly authorised premises for storage and distribution of medicinal products with limited prospective qualification?

Yes, when relocation of medicines is necessary to meet demand within the timeframe of COVID-19 pandemic, new equipment or re-purposed equipment may be used with limited prospective qualification to allow it to be used as soon as possible.

Where prospective validation has been limited for premises and equipment used for the storage and distribution of medicines then this should be compensated by employing sufficient ongoing monitoring such that there is evidence that medicines are stored and transported under the required conditions. The principles of Quality Risk Management as per Chapter 1.5 of the EU GDP guidelines should be employed to determine the extent of ongoing monitoring required and the approach should be approved by the RP.

Special attention should be paid to equipment and premises used for the storage and distribution of products with specific handling instruction or storage conditions.

Agreement of the National Competent Authority should be sought before using any new premises for wholesaling activities.

The full qualification and validation should be completed without delay following this period.

6.7. Can I introduce planned deviations from normal practice (temporary change controls) in the context of the COVID-19 pandemic?

Yes, when documented within the quality system, approved by the RP and assessed on a case by case basis in accordance with a quality risk management process as per

Chapter 1.5 of the EU GDP Guidelines, temporary flexibility can be introduced as follows:

i. Documentation

The timeframe for the performance of routine Standard Operating Procedure (SOP) reviews can be extended during the period of the pandemic.

ii. Audits and internal audits

Where on-site audits of contract acceptors are not possible, the RP can rely on paper-based audits also and take into consideration the results of inspections or audits performed by third parties.

Remote audits should provide confidence that the contracted party is fit-for-purpose and will not negatively affect the wholesale distribution process.

The internal audit (self-inspections) schedule can be adapted, where necessary and under quality risk management, in order to free personnel for tasks deemed critical during the period of the pandemic crisis.

However, each situation should be assessed, documented and authorised on a risk based approach.

iii. Non-conformities and CAPA management

Following a risk assessment approved by the RP to determine the impact of a deviation or non-conformity, the implementation of CAPAs to address a deviation determined to have low risk to product quality or wholesaling activities, can be deferred. Investigations into events classified as ‘minor’ can also be deferred provided that the deferrals are tracked and resumed once pandemic restrictions are lifted.

The issuing of change management documentation in relation to CAPA implementation can be postponed in order to facilitate a faster and more flexible change management process, however, the approval of the change should be recorded. Remaining change management documentation should be completed retrospectively.

iv. Training

The company’s training plan may be adapted with respect to routine retraining of experienced personnel to reflect prioritised needs during the period of the pandemic crisis.

Training of new and recently hired personnel should be conducted and special emphasis should be given to any current atypical working conditions.

The principles of quality risk management should be applied in determining appropriate prioritisation of training needs to ensure competence of the personnel with respect to the duties assigned to them.

B. ADDITIONAL INFORMATION

The websites of the Commission (https://ec.europa.eu/health/human-use_en) and of the EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>) provide additional information. For products authorised in decentralised or mutual recognition procedures, additional information will be provided through the websites of the Coordination Group. These pages will be updated with further information, where necessary.

European Commission
Directorate-General Health and Food
Safety

Heads of Medicines Agencies

European Medicines Agency

[Timbre/Sello: Ilegible]

[Logotipo: República de Italia]
[Logotipo: Agencia Italiana de Medicamentos, AIFA]

[Timbre/Sello: Ministerio de Economía y Finanzas
Entidad Tributaria
Timbre fiscal
€16,00
DIECISÉIS/00
00003611 00001D3A WDTM7001
00063052 2018-02-15 07:38:53 p. m.
4578-00088 151097902DACBZ36
IDENTIFICACIÓN: 01161140045020]

[Código de barras: 0 1 16 114004 502 0]

[Timbre/Sello: Ilegible]

N.º de certificado: IT/138/H/2018

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS BPF DE UN FABRICANTE

Parte 1

Emitido después de una inspección según lo establecido en el Art. 111(5) de la Directiva 2001/83/CE

La autoridad competente de Italia confirma lo siguiente:

El fabricante PFIZER ITALIA S.R.L.

Dirección del centro: LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO-63100 ASCOLI PICENO (AP)

se inspeccionó de acuerdo con el programa de inspección nacional, en relación con la autorización de fabricación n.º aM - 57/2018 con fecha el 2018-05-08, de acuerdo con el Artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE, transpuesta en la siguiente legislación nacional: Decreto Legislativo 219/2006 Art. 50.

Del conocimiento adquirido durante la inspección de este fabricante, la última de las cuales tuvo lugar el 2018-02-09, se considera que el fabricante cumple con los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación a los que se hace referencia en los principios y lineamientos de las Buenas Prácticas de Fabricación establecidos en la Directiva 2003/94/CE.

Este certificado refleja el estado del centro de fabricación en el momento de la inspección mencionada anteriormente y no debe tomarse como un reflejo del estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de dicha inspección. Una vez transcurrido este tiempo, se deberá consultar a la autoridad emisora. Se podrá verificar la autenticidad del presente certificado con la autoridad que lo emitió.

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Oficina de Inspecciones de BPF y Autorizaciones de Fabricación de Medicamentos
Via del Tritone, n.º 181 - 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. +390659784410 Fax +390659784312
Sitio web: www.agenziafarmaco.it
SIS: 40

[Traducción del italiano e inglés – Original disponible a pedido]

Sustancia relacionada (RS)
Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

[Timbre/Sello: Ilegible]

[Logotipo: República de Italia]
[Logotipo: Agencia Italiana de Medicamentos, AIFA]

Parte 2

Nombre y dirección del centro: PFIZER ITALIA S. R. L.
LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO
63100 ASCOLI PICENO (AP)

Medicamentos para Consumo Humano

Operaciones Autorizadas

Operaciones de Fabricación (Parte 1)

Importación de Medicamentos (Parte 2)

PARTE 1: OPERACIONES DE FABRICACIÓN

1.2	Productos No Estériles
	<i>1.2.1 Productos no estériles</i> 1.2.1.1 Cápsulas de cubierta dura Requisitos Especiales: Citotóxicos/citostáticos 1.2.1.13 Requisitos Especiales de Tabletas: Hormonas o sustancias con actividad hormonal 1.2.2 <i>Certificación del lote</i>
1.3	Medicamentos Biológicos
	<i>1.3.2 Certificación de lote</i> 1.3.2.6 Productos extraídos de humanos o animales
1.5	Empaque
	<i>1.5.1 Empaque primario</i> 1.5.1.1 Cápsulas de cubierta dura Requisitos Especiales: Citotóxicos/citostáticos 1.5.1.2 Cápsulas de cubierta blanda 1.5.1.13 Tabletas Requisitos Especiales: Hormonas o sustancias con actividad hormonal

[Timbre/Sello:
Ilegible]

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Oficina de Inspecciones de BPF y Autorizaciones de Fabricación de Medicamentos
Via del Tritone, n.º 181 - 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. +390659784410 Fax +390659784312
Sitio web: www.agenziafarmaco.it
SIS: 40

Sustancia relacionada (RS)
Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

[Timbre/Sello: Ilegible]

[Logotipo: República de Italia]
[Logotipo: Agencia Italiana de Medicamentos, AIFA]

	1.5.2	<i>Empaque secundario</i>
1.6	Análisis de control de calidad	
	1.6.2	<i>Microbiológico: ausencia de esterilidad</i>
	1.6.3	<i>Químico/Físico</i>

Todas las restricciones o comentarios de aclaración relacionados con el alcance de estas operaciones de fabricación:

1.2.1.1 Cápsulas de cubierta dura: Citotóxicos/citostáticos: citotóxicos;

1.2.1.13 Tabletas: hormonas o sustancias con actividad hormonal: corticosteroides y hormonas sexuales;

1.3.2.6 Productos extraídos de seres humanos o animales: tabletas;

1.5.1.1 Cápsulas de cubierta dura: Citotóxicos/citostáticos: citotóxicos;

1.5.1.13 Tabletas: hormonas o sustancias con actividad hormonal: corticosteroides y hormonas sexuales; también productos de extractos animales.

PARTE 2: IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS		
2.2	Solamente certificación de lote (lista de tipos de productos)	
	2.2.4	<i>Otras actividades de importación (cualquier otra actividad de importación relevante que no se incluya en aquellas mencionadas anteriormente, p. ej., importación de radiofármacos, gases medicinales, productos a base de hierbas u homeopáticos, etcétera).</i>
	2.2.4.6	Otros: importación de producto intermedio que se somete a un procesamiento adicional

Observaciones sobre restricciones o aclaraciones relacionadas al alcance de estas operaciones de importación:

2.2.4.6 Otra (Importación del producto intermedio que se somete a un procesamiento adicional): Cápsulas, cápsulas de cubierta dura y tabletas a granel.

[Timbre/Sello:
Ilegible]

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Oficina de Inspecciones de BPF y Autorizaciones de Fabricación de Medicamentos
Via del Tritone, n.º 181 - 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. +390659784410 Fax +390659784312
Sitio web: www.agenziafarmaco.it
SIS: 40

Sustancia relacionada (RS)
Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

[Timbre/Sello: Ilegible]

[Logotipo: República de Italia]

[Logotipo: Agencia Italiana de Medicamentos, AIFA]

Nombre y dirección del centro: PFIZER ITALIA S. R. L.
LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO
63100 ASCOLI PICENO (AP)

Medicamentos para Consumo Humano

Operaciones Autorizadas

Operaciones de Fabricación (Parte 1)

PARTE 1: OPERACIONES DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

1.2	Medicamentos no estériles en investigación
	<i>1.2.1 Productos no estériles</i> 1.2.1.1 Cápsulas de cubierta dura 1.2.1.13 Tabletas
1.5	Empaque
	<i>1.5.1 Empaque primario</i> 1.5.1.1 Cápsulas de cubierta dura 1.5.1.13 Tabletas
1.6	Análisis de control de calidad
	1.6.2 <i>Microbiológico: ausencia de esterilidad</i> 1.6.3 <i>Químico/Físico</i>

Roma, 06/06/2018

**Nombre y firma de la persona
autorizada de la autoridad competente de
la República de Italia**

[Timbre/Sello: Ilegible]

[Firma: ilegible]

[Timbre/Sello:
Ilegible]

Dr. Renato Massimi
Oficina de Inspecciones de BPF y
Autorizaciones de Fabricación de Medicamentos

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Oficina de Inspecciones de BPF y Autorizaciones de Fabricación de Medicamentos
Via del Tritone, n.º 181 - 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. +390659784410 Fax +390659784312
Sitio web: www.agenziafarmaco.it
SIS: 40

Sustancia relacionada (RS)
Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

[Timbre/Sello:
ilegible]

Apostilla (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País: Italia	
Este documento público	
2. está firmado por	MASSIMI RENATO
3. quien actúa en calidad de	DIRECTOR
4. lleva el sello/timbre de/	AIFA
Certificado	
5. en: Roma	6. 16/07/2018
7. Prefectura de Roma - Gobierno Local en Roma	
8. ESQ.	2822
9. Sello/Timbre	[Timbre/Sello: PREFECTURA DE ROMA - OFICINA DEL GOBIERNO LOCAL (U.T.G.) -]
10. Firma Delegada Oficial Antonella Sergio	[Firma: ilegible]

[Timbre/Sello:
ilegible]

La presente apostilla solamente certifica la firma, la calidad del signatario y el sello o timbre que porta. No certifica el contenido del documento para el cual fue emitido.

[Timbre/Sello:
ilegible]



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



Certificate No: IT/138/H/2018

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC

The competent authority of Italy confirms the following:

The manufacturer PFIZER ITALIA S.R.L.

Site address LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO - 63100 ASCOLI PICENO (AP)

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. aM - 57/2018 dated 05/08/2018 in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC/ transposed in the following national legislation: D. Lvo 219/2006 Art. 50.

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 02/09/2018, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted.

The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.

AIFA: Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel: +390659784410 Fax +390659784312
Website: www.agenziafarmaco.it

Art. 40

RS
GMP



Part 2

Name and address of the site: PFIZER ITALIA S.R.L.
LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO
63100 ASCOLI PICENO (AP)

Human Medicinal Products

Authorised Operations

Manufacturing Operations (Part 1)

Importation of medicinal products (Part 2)

PART 1 - MANUFACTURING OPERATIONS

1.2	Non-sterile products
	1.2.1 Non-sterile products
	1.2.1.1 Capsules, hard shell Special Requirements: Cytotoxics/cytostatics
	1.2.1.13 Tablets Special Requirements: Hormones or substances with hormonal activity
	1.2.2 Batch certification
1.3	Biological medicinal products
	1.3.2 Batch certification
	1.3.2.6 Human or animal extracted products
1.5	Packaging
	1.5.1 Primary packing
	1.5.1.1 Capsules, hard shell Special Requirements: Cytotoxics/cytostatics
	1.5.1.2 Capsules, soft shell
	1.5.1.13 Tablets Special Requirements: Hormones or substances with hormonal activity



	1.5.2	Secondary packing
1.6	Quality control testing	
	1.6.2	Microbiological: non-sterility
	1.6.3	Chemical/Physical

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Manufacturing operations:

1.2.1.1 Capsules, hard shell: Cytotoxics/cytostatics: cytotoxics;

1.2.1.13 Tablets: hormones or substances with hormonal activity: corticosteroids and sexual hormones;

1.3.2.6 Human or animal extracted products: tablets;

1.5.1.1 Capsules, hard shell: Cytotoxics/cytostatics: cytotoxics;

1.5.1.13 Tablets: hormones or substances with hormonal activity: corticosteroids and sexual hormones; also products from animal extracts.

PART 2 - IMPORTATION OF MEDICAL PRODUCTS

2.2	Batch certification only (list of product types)
	2.2.4 Other importation activities (any other relevant importation activity that is not covered above e.g. importation of radiopharmaceuticals, medicinal gases, herbal or homeopathic products, etc.)
	2.2.4.6 Other: Importation of intermediate which undergoes further processing

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Importing operations:

2.2.4.6 Other (Importation of intermediate which undergoes further processing): Capsules, hard shell and tablets bulk.



AIFA Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel. +390659784410 Fax +390659784312
website: www.agenziafarmaco.it
SIS : 40

RS
GMP



Name and address of the site: PFIZER ITALIA S.R.L.
LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO
63100 ASCOLI PICENO (AP)

Human Medicinal Products

Authorised Operations

Manufacturing Operations (Part 1)

PART 1 - MANUFACTURING OPERATIONS OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

1.2	Non-sterile investigational medical products
1.2.1	Non-sterile products
1.2.1.1	Capsules, hard shell
1.2.1.13	Tablets
1.5	Packaging
1.5.1	Primary packing
1.5.1.1	Capsules, hard shell
1.5.1.13	Tablets
1.6	Quality control testing
1.6.2	Microbiological: non-sterility
1.6.3	Chemical/Physical

Rome, 06/06/2018

Name and signature of the authorised
person of the Competent Authority of
Republic of Italy

Dr. Renato Massimi

GMP Inspections and Manufacturing
Authorizations of Medicinal Products Office



E' copia conforme all'originale
composta di n. 4 fogli
Roma il 29 AGO 2018

AIFA Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel. +390659784410 Fax +390659784312
website: www.agenziafarmaco.it
SIS : 40

RS
GMP

Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Stato (Country/Pays/Pais): Italia	
Il presente atto pubblico (This public document/ Le présent acte public/ El presente documento público)	
2. È stato firmato da: (Has been signed by/ A été signé par/ Ha sido firmado por)	RENATO MASSIMI
3. Operante in qualità di: (Acting in the capacity of/ Agissant en qualité de/ Quien actua en calidad de)	FUNZIONARIO
4. È munito del sigillo/bollo di: (Bears the seal/stamp of/ Est revêtu du sceau/ timbre de/ Y esta revestido del sello/ timbre de)	AIFA
Attestato (Certified/Attesté/Certificado)	
5.in: Roma (At/A'/En)	6. Il 17 SETTEMBRE 2018 The/Le/El día)
7. da: Prefettura di Roma – Ufficio Territoriale del Governo di Roma (Prefecture of Rome - Local Government in Rome/Préfecture de Rome - Le gouvernement local à Rome/Prefectura de Roma - Gobierno Local en Roma	
8. col numero (No/Sous no/Bajo el número) :	4318
9. Sigillo/bollo (Seal/Stamp/Sceau/timbre/ Sello/timbre) :	
10. Firma (Signature) Funzionario Delegato Sandro Lambertino	

Questa Apostille certifica solo la qualità del firmatario e il sigillo/timbro che è stato apposto. Non certifica il contenuto del documento per il quale è stata rilasciata.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears. It does not certify the content of the document for which it was issued.

Cette Apostille ne certifie que la qualité du signataire et le sceau / timbre qui est fixé. Il ne certifie pas le contenu du document pour lequel il a été délivré.

Esta Apostille sólo certifica la calidad del firmante y el sello / timbre que se fija. No certifica el contenido del documento para el que se expidió.