

QUALITY METRICS

Le aspettative di US-FDA per il 2018

2 Maggio 2018 – Luisa Torchio - Corden Pharma Bergamo SpA

Le informazioni utilizzate nella presentazione sono state tratte dai seguenti siti

www.ich.org

www.ispe.org

www.fda.gov

www.pda.org

www.raps.org

www.regulation.gov - docket # FDA-2015-D-2537

www.pharmtech.org

www.phrma.org

www.gpha.org

DRAFT GUIDANCE. REQUEST FOR QUALITY METRICS - 2015

Viene emessa a Luglio del 2015 ed è indirizzata a tutte le strutture che entrano direttamente o indirettamente nella catena produttiva di farmaci (formulatori, produttori di APIs, laboratori e/o fornitori di servizi ecc).

E' il risultato di una iniziativa lanciata nel 2013, indirizzata agli operatori di settore, in cui si iniziava a parlare della possibilità di utilizzare metriche all' interno di un sistema risk-based per rendere più semplice, efficiente e flessibile l' approccio regolatorio ed ispettivo.

- a. Modernisation of Regulatory Oversight of Drug Quality and Promotion of Post-Approval improvements*
- b. Use of Quality metrics by FDA for Risk-Based inspection scheduling and prediction of drug shortages.*

Gli indicatori che l'agenzia propone sono quattro

1. Lot acceptance rate
2. Product quality complaint rate
3. Invalidated out-of-specification (OOS) rate
4. Annual Product Review (APR) or Product Quality Review (PQR) on-time rate

ottenuti dall'elaborazione di una serie di informazioni (es. lotti prodotti, lotti rilasciati, numero di risultati OOS, numero di lotti respinti per OOS, numero di risultati OOS non confermati) da fornire all'Agenzia in formato elettronico attraverso una opportuna modulistica (Quality Metrics Technical Conformance Guide, June 2016).

Facoltativamente possono essere forniti anche tre parametri accessori, che dovrebbero fornire informazioni circa la cultura della qualità in azienda verificando

- coinvolgimento della dirigenza
- efficacia delle CAPA
- performance dei processi.

Il reporting è annuale (Ottobre – Settembre), i dati vanno suddivisi per trimestri; la funzione responsabile è la QU, i dati sono divisi per FDFs e relativi APIs.

La bozza, molto attesa, diventa oggetto di discussione pubblica nell' Agosto 2015 in un incontro tra l' FDA e gli operatori di settore (Quality Metrics Public Meeting, Silver Spring), in diversi seminari e, tramite l' apposito sito dell' FDA, riceve 83 commenti da parte di enti (ISPE, USP), associazioni di settore, aziende e privati.

I commenti vertono in generale su

- L' ambito legale e normativo
- La reale confrontabilità delle informazioni
- Il reporting relativo a catene produttive complesse
- Site reporting vs product reporting
- L' interpretazione delle definizioni
- L' efficacia nel prevenire shortages
- Le modalità di calcolo dei metrics
- I costi che le aziende devono sostenere
- L' opportunità di limitare la valutazione a farmaci ad alto rischio
- Le modalità di comunicazione e trasmissione
- L' esito della valutazione

L' ISPE, nel frattempo, porta avanti un programma esplorativo, suddiviso in due fasi con la collaborazione di McKinsey.

La fase applicativa (ISPE Wave 2, Quality Metrics Pilot Program) coinvolge 28 società, 83 siti e 60 prodotti.

Il documento finale è pubblicato nel giugno 2016; evidenzia come questo approccio possa essere difficile da sostenere per le Aziende più piccole e l'elaborazione di un risultato chiaro sia complessa.

Nelle conclusioni, viene evidenziato come il tempo richiesto per la raccolta dei dati è significativamente maggiore di quanto atteso; non sempre gli indicatori sono realmente rappresentativi della cultura aziendale o della qualità, in quanto questi due concetti sono difficilmente misurabili da un indice; quasi tutte le aziende già utilizzano KPIs, ma quasi mai con lo stesso significato richiesto dalla lineaguida.

Le raccomandazioni dell' ISPE sono quindi di:

- Semplificare l' approccio, eliminando la metrica relativa agli APRs
- Rivedere le definizioni
- Iniziare con un piccolo segmento, escludendo inizialmente alcune tipologie di prodotti (es. OTC) per i quali la raccolta dei dati è particolarmente onerosa

DRAFT GUIDANCE – SUBMISSION OF QUALITY METRICS DATA – NOVEMBRE 2016

La bozza viene quindi riconsiderata, ed una nuova versione viene emessa a Novembre 2016.

Rispetto alla precedente, il numero dei Primary Quality Metrics è ridotto da quattro a tre:

- Lot acceptance rate
- Invalidated OOS results rate
- Product Quality Complaints rate

Le definizioni sono migliorate rispetto alla lineaguida precedente e la sezione delle Appendici riporta diversi esempi di applicazione.

Il reporting potrà essere per sito o per prodotto ed avverrà tramite un portale, attivato da Gennaio 2018, a seguito della revisione della precedente Technical Conformance Guide prevista per l' autunno 2017.

Si prevede una fase volontaria a partire dal 2018, durante la quale le aziende sono incoraggiate ad inviare i propri Metrics, anche se non perfettamente equivalenti a quelli richiesti, per permettere all' Agenzia di iniziare ad organizzare la raccolta e l' elaborazione delle informazioni.

Verrà pubblicato un Quality Reporters List, comprendendo le aziende che hanno inviato tutte o alcune delle informazioni richieste.

A seguito della emissione della nuova bozza, si è aperto un nuovo periodo per i commenti da parte delle aziende.

Su richiesta di alcune organizzazioni di settore, la deadline prevista per la fine di gennaio 2017 è stata spostata alla fine di Marzo.

Al termine del periodo, i commenti aggiuntivi sono stati 25.

Pur sottolineando l' apprezzamento per le modifiche, I commentator fanno notare che la nuova lineaguida non risolve alcuni dei punti di debolezza della versione precedente, ed anzi solleva ulteriori domande.

I commenti sottolineano

- Il carico di lavoro necessario alla raccolta dei dati
- La necessità di ulteriori chiarimenti tecnici
- Le modalità di coinvolgimento dei CMOs sono da chiarire
- La necessità di chiarire questioni legate alla confidenzialità
- La necessità di un sito Q&A che possa rispondere ai dubbi delle Aziende
- Non è chiaro lo scopo della Reporters List

In particolare

- I produttori di Gas medicali, eccipienti, OTC e derivati del plasma chiedono che i loro prodotti siano esclusi dallo scopo della lineaguida
- I CMOs, per non infrangere e/o ridiscutere gli obblighi di confidenzialità con il committente, chiedono di sottoporre i Quality Metrics ai MAHs, che poi li invieranno all' FDA.
- PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) e AAM (Association for Accessible Medicines) chiedono che il progetto venga interrotto momentaneamente per poter riconsiderare i vari aspetti nell'ottica del costo/beneficio.
- PDA chiede di focalizzare la valutazione non sul confronto tra i vari indici in valore assoluto, ma sui trends.

La lineaguida finale al momento non è stata emessa ed il periodo di reporting su base volontaria non è ancora partito.

Il sito dell' FDA invita comunque a visitare periodicamente la pagina dedicata ai Quality Metrics, in quanto potrebbero esserci sviluppi futuri.