

L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Gabriele Bellatorre (AFI)



Senior Managing Consultant

For Life Science

cmc.bellatorre@gmail.com

26 Maggio 2022

L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quale è l'ambito di applicazione nella CE della linea guida ICH Q12?

La nota esplicativa EMA del 4 marzo 2020 (EMA/CHMP/ICH/78332/2020) definisce il campo di applicazione della linea guida ICH Q12 nella quale si specifica che Established Condition (EC) e Product Lifecycle Management (PLCM) non sono strumenti presenti nel quadro regolatorio della Comunità Europea

La stessa nota osserva che gli EC potrebbero riflettere le modifiche elencate all'interno dei regolamenti comunitari n° 1234/2008 e 712/2012 e nel orientamento 2013/C223/01.

Il PACMP è invece uno strumento regolatorio previsto nel quadro regolatorio europeo.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Nella linea guida ICH Q12 tutti cambiamenti sono oggetto di approvazione regolatoria?

	Parameter	Acceptable ranges and reporting categories (White boxes are ECs and grey boxes are not ECs.)		
		Minimal Parameter-Based Approach	Enhanced Parameter-Based Approach	Performance-Based Approach
Input Materials	API PSD	20-50 um Tighten (NL) Widen (PA)	5-200 um Tighten (NL) Widen (NM)	5-200 um Tighten (NL) Widen (NM)
	API Moisture	<1.0% (NM)	(NR)	(NR)
	Excipients #1-3 Specification	Pharmacopoeial	Pharmacopoeial	Pharmacopoeial
Equipment and Parameters	Operating Principle	Diffusion Mixing (PA)	Diffusion Mixing (PA)	Diffusion Mixing (PA)
	Equipment type	V-blender (NM)	V-blender (NL)	(NR)
	Scale	200 kg Increase >10x (NM)	200 kg Increase >10x (NL)	200-600 kg Increase >10x (NL)
	Blend Speed	20 rpm CPP (NM)	Design Space consisting of Blend speed: 10-20 rpm Blend time 15-25 minutes CPP (NM)	15 rpm CPP (NR)
	Blend Time	20 minutes CPP (NM)		20 minutes CPP (NR)
Output Performance Measure	Homogeneity method principle	HPLC (NM)	Not Tested	NIR online analyser (PA)
	Homogeneity acceptance criteria	<5% RSD IPC (NM)	Not Tested	<5% RSD IPC (NM)



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Come è stato introdotto il PACMP nella Comunità Europea?

E' stato introdotto dalla Comunità Europea con l'orientamento n° 2010/C 223/01 sostituito dal n° 2013/C 223/01 dove è riportato nella sottosezione (g) del capitolo (II) delle modifiche qualitative (B) insieme al Design Space.

B.II.g) Spazio di sviluppo (Design Space) e protocolli di gestione delle modifiche approvati a posteriori

B.II.g.2 Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche approvato a posteriori, relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3	II

Documenti da fornire

1. Descrizione particolareggiata della modifica proposta.
2. Protocollo di gestione delle modifiche relativo al prodotto finito.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Come è stato introdotto il PACMP nella Comunità Europea?

B.II.g.4 Modifiche ad un protocollo approvato di gestione delle modifiche	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche maggiori ad un protocollo approvato di gestione delle modifiche			II
b) Modifiche minori ad un protocollo approvato di gestione delle modifiche che non alterano la strategia definita nel protocollo		1	IB

Documenti da fornire

1. Dichiarazione attestante che qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attuali approvati. Altra dichiarazione secondo la quale la valutazione della comparabilità non è necessaria per i medicinali biologici/immunologici.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Il PACMP richiede uno sviluppo del prodotto mediante l'applicazione del Design Space?

Il "Q&A on PACMP" emesso da EMA il 30 marzo 2012 doc. EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010 nel suo scopo specifica che si applica a tutti i prodotti indipendentemente dall'utilizzo del Design Space.

Un prodotto sviluppato sulla base del Design Space ha tuttavia un percorso regolatorio più semplificato rispetto ad uno sviluppo tradizionale



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali sono i CMC change che possono essere inseriti nel PACMP?

Tutte le variazioni del processo produttivo e dei metodi analitici che non introducono rischi addizionali alla salute del paziente, alla qualità ed efficacia del prodotto.

Non sono incluse le variazioni che potrebbero richiedere studi clinici, di farmacocinetica/farmacodinamica.

Non sono incluse le revisioni delle monografie e l'introduzione di nuove monografie.

Il PACMP può includere variazioni per diversi siti di produzione e per diversi prodotti (Annex IE)



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quale è il principale aspetto innovativo introdotto con il PACMP?

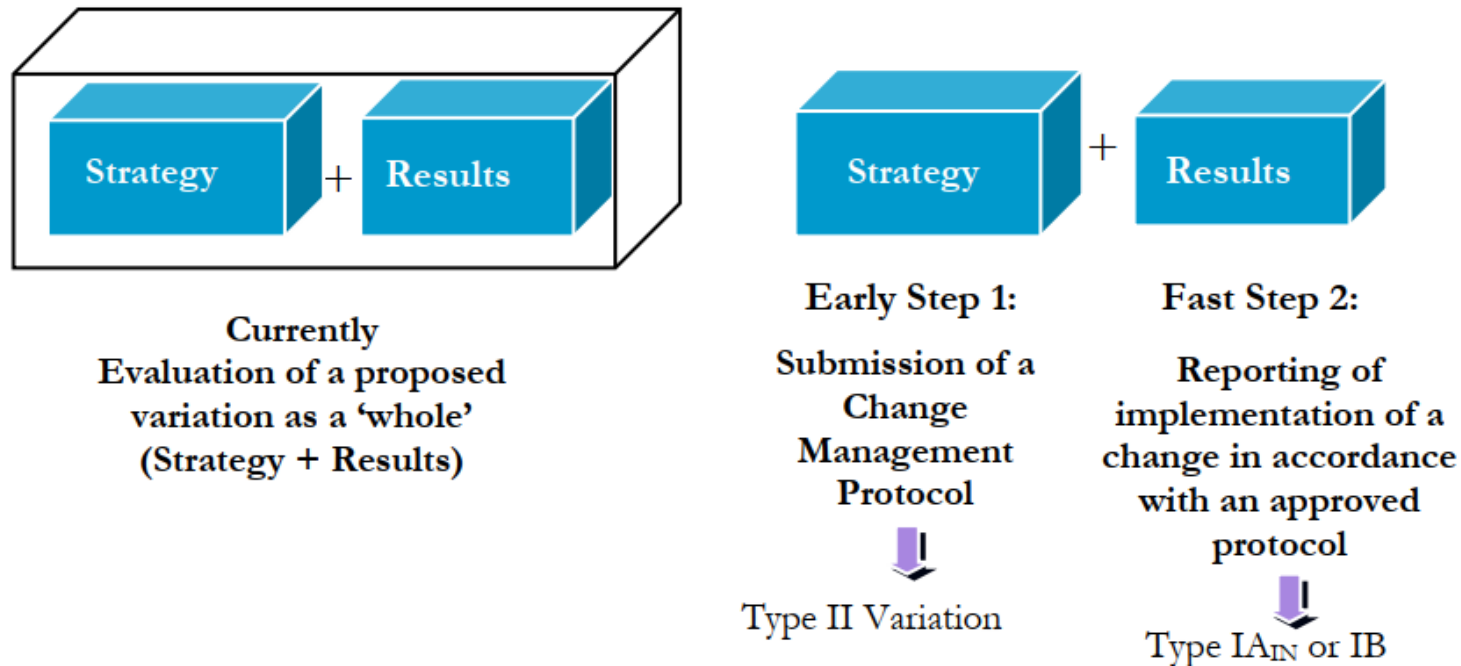
Nella gestione tradizionale dei cambiamenti viene fatta la sottomissione della proposta di cambiamento contestualmente allo studio della sua valutazione.

Con il PACMP si introduce una strategia innovativa dove prima viene inviato il PACMP e successivamente la valutazione del cambiamento da introdurre.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Figure 1: Post Approval Change Management Protocols



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali vantaggi introduce questa nuova strategia di comunicazione regolatoria?

L'invio del protocollo permette di ricevere una approvazione regolatoria su una proposta di cambiamento che includerà le eventuali osservazioni espresse dalle autorità regolatorie.

Il titolare AIC può impegnare risorse su cambiamenti condivisi con le autorità regolatorie confidando nella loro approvazione senza ritardi o revisioni con aggravio dei costi.

Le autorità regolatorie potranno intervenire prima che il cambiamento venga realizzato e nella fase 2 di approvazione il loro impegno sarà più ridotto e più rapido.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali vantaggi introduce questa nuova strategia di comunicazione regolatoria?

Il PACMP può essere utilizzato per una singola variazione ma anche per più variazioni e quindi anche per una revisione generale del processo. Questo approccio era previsto anche nel documento n° 2013/C 223/01.

B.II.g.5 Attuazione delle modifiche previste in un protocollo approvato di gestione delle modifiche	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) L'attuazione della modifica non richiede informazioni complementari	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) L'attuazione della modifica richiede informazioni complementari		1, 2, 3, 4	IB
c) Attuazione della modifica di un medicinale biologico/immunologico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condizioni

1. La modifica proposta è stata effettuata in modo perfettamente conforme al protocollo approvato di gestione delle modifiche e deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali vantaggi introduce questa nuova strategia di comunicazione regolatoria?

Il titolare AIC in questo caso può programmare meglio la gestione delle proprie risorse definendo un piano progressivo di introduzione delle singole variazioni.

Nel “Position Paper” del 7 luglio 2020 EFPIA, nel paragrafo 3 relativo ai benefici legati all'introduzione del PACMP, EFPIA evidenzia che nella fase 2 i singoli cambiamenti vengono classificati di una categoria più bassa, come può essere osservato anche nella specifica variazione B.II.g.5.

Q&A on PACMP di EMA del marzo 2020 riporta quanto segue:

Typically the variation category designated for reporting changes under an approved post approval protocol is at least change management one category lower than would normally be the case.

Questa variazione di categoria permette di introdurre alcuni cambiamenti senza la necessità di autorizzazione regolatoria come invece sarebbe necessario senza l'utilizzo del PACMP.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Cosa deve contenere in modo particolare il PACMP?

Il rationale dei vantaggi introdotti con i cambiamenti proposti con i tempi di introduzione ed i criteri di valutazione.
(Negli esempi del ICH Q12 Annexes corrisponde allo scopo)

Per esempio, l'introduzione di RABS o di isolatori in un processo in asepsi con riduzione del rischio di contaminazione.

La descrizione dettagliata dei cambiamenti, meglio in forma tabellare, confrontando la situazione precedente e successiva ai cambiamenti.

Per esempio nel caso di un cambio del processo produttivo di un granulato evidenziare il cambiamento tecnologico e l'impatto sulle specifiche chimico-fisiche del prodotto.

Il Risk assessment sull'impatto qualitativo del cambiamento specificando l'introduzione di eventuali nuovi controlli. (Negli esempi del ICH Q12 Annexes corrisponde alla sezione relativa al QRM)

Descrizione della strategia di controllo utilizzata per identificare e gestire i rischi e, se necessario, la descrizione dei nuovi controlli introdotti.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Cosa deve contenere in modo particolare il PACMP?

La descrizione degli studi per lo sviluppo dei cambiamenti specificando i metodi di analisi, i criteri di accettazione ed i miglioramenti qualitativi attesi. I dati di sviluppo su lotti pilota possono supportare efficacemente i cambiamenti proposti come pure, per esempio, i dati di sviluppo ottenuti in Tecnica Farmaceutica. (Negli esempi ICH Q12 corrisponde alla sezione "Acceptance criteria")

Nel caso in cui il protocollo descriva più modifiche, una giustificazione che mostri come le modifiche sono correlate.

Impegno ad aggiornare il protocollo approvato, qualora questo diventi inadeguato, a causa di modifiche significative dei metodi di prova/criteri di accettazione o di acquisizioni di nuove conoscenze o di nuovi requisiti normativi.

Gli studi di stabilità, quando necessario. (Negli esempi ICH Q12 corrisponde alla sezione "Other conditions to be met prior to implementation")

La classificazione attribuita ai singoli cambiamenti in accordo all'orientamento n° 2013/C 223/01



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Come è possibile attuare le variazioni del PACMP?

- I. Gli studi eseguiti e le qualifiche sono state condotte in accordo al PACMP nel rispetto dei criteri di accettazione:
 - a) Le variazioni di tipo IA_{IN} possono essere introdotte al termine di tutte le qualifiche approvate nel PACMP dopo notifica alle autorità regolatorie senza attendere la loro valutazione.
 - b) Le variazioni di tipo IB possono essere introdotte solo dopo approvazione delle autorità regolatorie.

- II. Nel caso di modifiche minori anche a specifiche e/o metodi di analisi riportati nel PACMP non è necessario sottomettere una nuova revisione del PACMP. Tuttavia ogni modifica al PACMP originale deve essere giustificata evidenziando che le modifiche introdotte mantengono almeno la stessa capacità di valutare l'effetto della variazione proposta sulla qualità del prodotto.

- III. Nel caso di differenze che impattano le basi del PACMP originale deve essere inviata variazione di tipo IB e nel caso di cambiamenti importanti la variazione è di tipo II.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali sono in generale i vantaggi che l'applicazione della ICH Q12 porta al mercato, ai titolari di AIC e alle agenzie regolatorie?

Mercato

- I. disponibilità del farmaco sul mercato riducendo il rischio di carenza per problemi qualitativi
- II. farmaco con una qualità in continuo sviluppo sulla base delle evoluzioni tecnologiche e scientifiche
- III. farmaco in continuo sviluppo sulla base dei dati di farmacovigilanza e delle segnalazioni dal mercato.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali sono in generale i vantaggi che la ICH Q12 porta al mercato, ai titolari di AIC e alle agenzie regolatorie?

TITOLARI AIC

- I. sicurezza di investire risorse su variazioni che sono state valutate ed accettate dalle agenzie regolatorie
- II. possibilità di impegnare risorse programmandole nel tempo in un progetto di revisione di un processo valutato ed accettato dalle agenzie regolatorie
- III. semplificazione regolatoria nella fase di attuazione del cambiamento riducendo il livello di classificazione della variazione con conseguente riduzione dei tempi di autorizzazione
- IV. miglioramento della conoscenza di un progetto attraverso una gestione dell'analisi del rischio che valuti in modo globale le singole variazioni



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali vantaggi la ICH Q12 porta al mercato, ai titolari di AIC e alle agenzie regolatorie?

AGENZIE REGOLATORIE

- I. valutazione dei cambiamenti prima della loro realizzazione
- II. facilitazione alla comprensione di un progetto articolato su più variazioni
- III. riduzione impegno e tempi nella valutazione della documentazione in fase di autorizzazione della variazione
- IV. valutazione di variazioni supportate da una analisi del rischio più solida e più oggettiva



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Quali sono le criticità da affrontare con questo nuovo approccio?

- I. L'introduzione del PACMP semplifica la gestione delle variazioni a livello di AIC ma queste variazioni possono avere una rilevanza sulla autorizzazione produttiva e quindi devono passare attraverso la sottomissione ad AIFA di modifiche "essenziali".

L'approvazione regolatoria del PACMP non potrebbe semplificare anche l'approvazione di eventuali modifiche sulla autorizzazione alla produzione?

- II. L'orientamento n° 2013/C 223/01 permette la variazione del PACMP.

Quali sono i criteri per definire quali modifiche sono minori o maggiori?

- III. Il titolare di AIC potrebbe introdurre delle variazioni relative agli API, come per esempio nuovi fornitori o revisione delle specifiche del principio attivo.

Come gestire queste variazioni nel PACMP emesso dal titolare di AIC?



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Come è possibile raggiungere a livello nazionale l'obiettivo di attivare un efficace sistema di gestione del lifecycle?

- I. Collaborazione più stringente tra Agenzia Regulatoria ed associazione di categoria/professionali.

Lo scopo è quello di costruire un percorso chiaro, applicabile e semplice.

- II. L'introduzione di nuove tecnologie porta con sé dei costi. Investire su prodotti maturi potrebbe portare a costi non ammortizzabili in tempi accettabili.

Una forma di incentivazione attraverso sgravi fiscali potrebbe essere un volano per spingere in questa direzione nell'interesse di tutti.



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Riferimenti

1. ICH Q12
2. ICH Q12 Annexes
3. Note on EU implementation of ICH Q12 (guideline on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management) EMA/CHMP/ICH/78332/2020
4. Questions and answers on post approval change management protocols EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010
5. Commissione Europea orientamento 2013/C 223/01 del 2 agosto 2013
6. EFPIA - Industry Position Paper: Optimising Post-Approval Change Management to Facilitate Continuous Supply of Medicines and Vaccines of High Quality Worldwide - 26 Novembre 2021
7. EFPIA - Optimising Post-Approval Change Management for Timely Access to Medicines Worldwide – 08 Febbraio 2017



L'impatto della ICH Q 12 sui produttori di medicinali

Grazie per l'attenzione

Gabriele Bellatorre (AFI)



Senior Managing Consultant

For Life Science

cmc.bellatorre@gmail.com