



Relazione tra ICH Q12 e le precedenti linee guida (Q9, Q10, Q11)

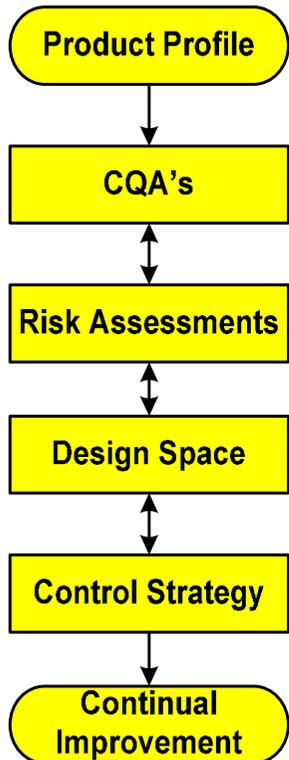
Relatori: Enrica Taglietti – Simonetta Conti
26 Maggio 2022



Pharmaceutical Development - Q8(R2)

- Descrive gli approcci basati su razionali scientifici e basati sulla valutazione del rischio per lo sviluppo di prodotti farmaceutici e processi produttivi
- Introduce il concetto di Design Space definito come la combinazione multidimensionale e l'interazione di input variabili (ad es. attributi del materiale) e parametri di processo che hanno dimostrato di garantire la qualità del prodotto. Lavorare all'interno dello spazio di progettazione non è considerato un cambiamento. Mentre l'uscita dallo spazio progettuale è considerato un cambiamento e normalmente avvierebbe una modifica normativa successiva all'approvazione dei processi. Il «design Space» è proposto dall' " *Applicant* " ed è soggetto a valutazione e approvazione dagli enti regolatori.(Non richiesto)
- Introduce I concetti "Quality by Design" (QdB – inteso come Qdb di sviluppo) e ne fornisce gli esempi di applicazione

Pharmaceutical Development - Q8(R2)



Quality Target Product Profile (QTPP)

Determinare I "potenziali" attributi critici di qualità (CQAs)

Collega le caratteristiche della materia prima e dei parametric critici di processo agli CQAs e viene richiesta una valutazione del rischio

Sviluppare il DS (*opzionale e non richiesto*)

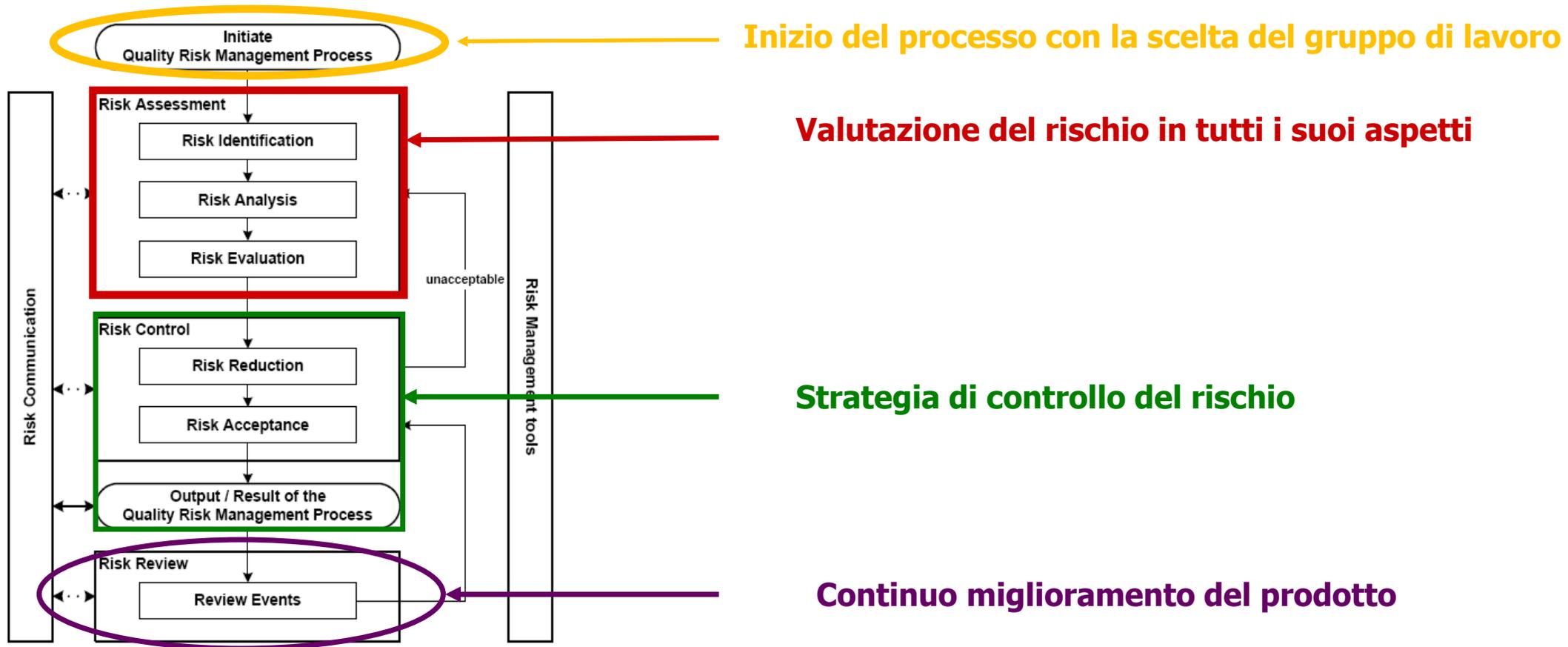
Progettare e implementare una strategia di controllo

Gestire il ciclo di vita del prodotto includendo anche un'ottimizzazione continua.

ICH Q9 – Quality risk assessment

- Descrive i processi sistematici da seguire per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi di qualità.
- Sistema applicabile al ciclo di vita del prodotto: sviluppo, produzione e distribuzione
- La normativa include principi, metodologie ed esempi di strumenti per la gestione del rischio di qualità
- La valutazione del rischio di qualità dovrebbe:
 - Basarsi sulla conoscenza scientifica del processo in toto
 - Fare riferimento ad un possibile impatto sulla salute del paziente
 - Estendersi al ciclo di vita del prodotto

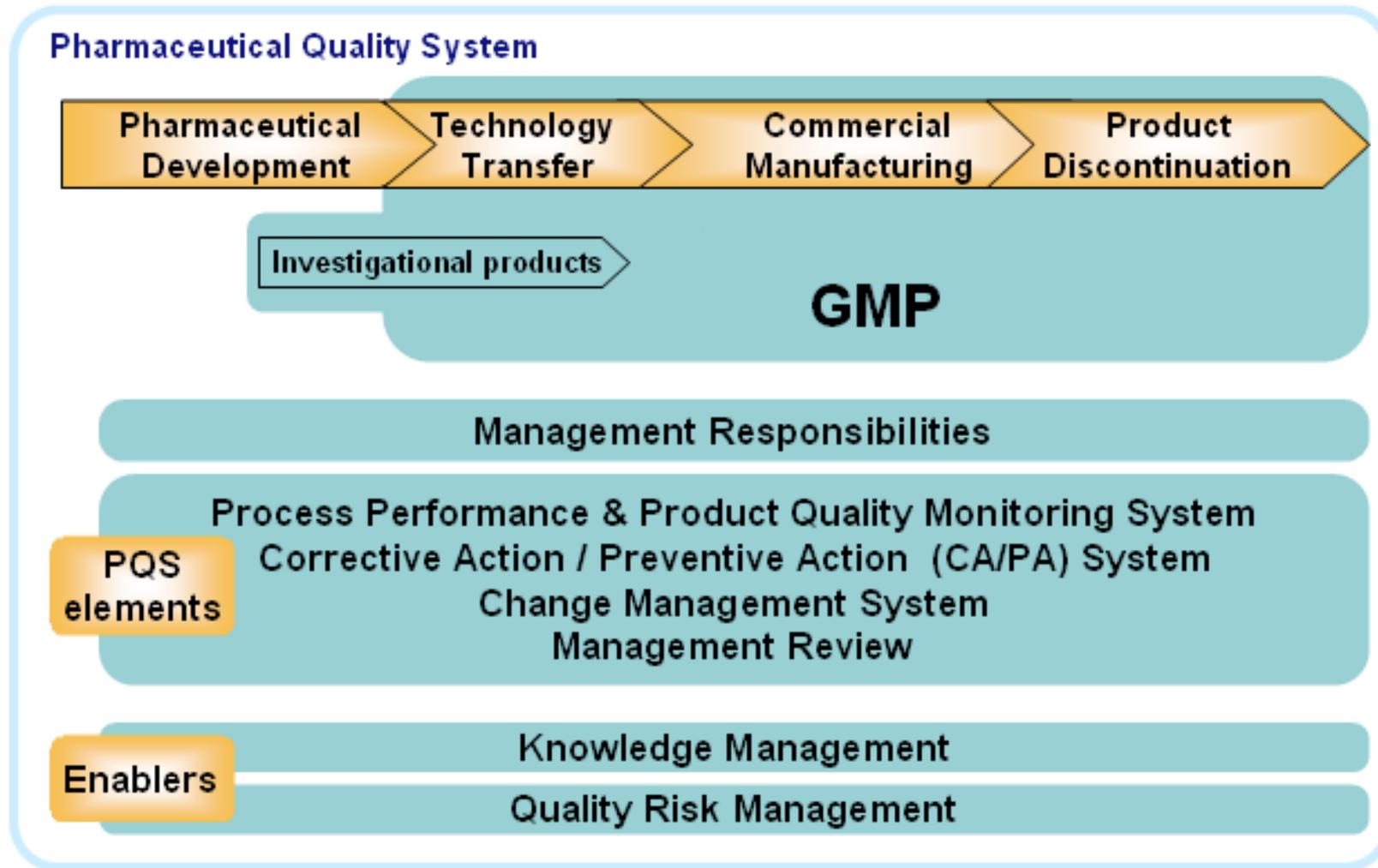
ICH Q9 – QUALITY RISK MANAGEMENT



ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System

- Descrive i sistemi chiave che facilitano la creazione e il mantenimento di uno stato di controllo per le prestazioni del processo e la qualità del prodotto
- Facilita il miglioramento continuo. Si applica alla sostanza farmaceutica e al prodotto farmaceutico durante tutto il ciclo di vita del prodotto
- Un solido sviluppo farmaceutico (Q8R(2)) in combinazione con un solido PQS (Q10) offre opportunità per approcci normativi flessibili.
- Gli elementi PQS rilevanti includono sistemi per:
 - Tracciare e controllare la qualità del prodotto
 - Mantenere e aggiornare i modelli secondo necessità
 - Verificare internamente che le modifiche al processo abbiano esito positivo

ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System



ICH Q11 – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and Biotechnological/Biological Entities)

Sviluppo del processo di produzione

'Traditional Approach'

- Identificazione dei CQAs
- Definire il processo di produzione
- Definire la strategia di controllo

'Enhanced Approach'

- Comprensione e valutazione sistematica del processo
- Relazioni funzionali che leghino le proprietà dei materiali e i parametri di processo ai CQAs
- Utilizzo del QRM per stabilire un'adeguata strategia di controllo che possa includere delle proposte per il disegno progettuale e/o RTRT (real time release time)



CQA= Critical Quality Attributes

ICH Q11 – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and Biotechnological/Biological Entities)

Descrizione del processo di produzione

DS è proposto a chi registra un file ed è soggetto alla valutazione da parte degli enti e all'approvazione:

- Necessarie le informazioni per descrivere adeguatamente il processo produttivo e i controlli di processo
- Diagramma di flusso del processo
- Descrizione narrative sequenziale del processo
- IPC (controlli di processo)
- Scale-factors (quando il processo dipende dalle dimensioni)
- Se introdotti, ogni DS nel processo produttivo dovrebbe essere incluso come parte della descrizione di processo. (Nota: I DS in campo biotecnologico/biologico sono più sfidanti in quanto sono più complessi e legati alla complessità del prodotto finale)

Importante distinzione tra Quality by Design per sviluppo (Q8) e Quality by Design per registrazione (Q12)

ICH Q11 – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and Biotechnological/Biological Entities)

Selezione delle 'Starting Material' e 'Source material'

- 6 punti principali riassunti brevemente:
 - I cambi di SM negli step iniziali del processo di sintesi hanno un potenziale impatto minore sul prodotto finale
 - Descrivere con sufficienti informazioni così che il revisore possa capire dove e come le impurezze nel prodotto finito si sono formate e perché la strategia di controllo è valida
 - Gli step di produzione che impattano il profilo di purezza dovrebbero normalmente essere inclusi.
 - Ogni step di un processo di sintesi convergente comincia con una o più SM
 - Le SM dovrebbero essere sostanze con proprietà chimiche e struttura definite – generalmente isolate (i.e. intermedi non isolati generalmente non sono SM)
 - Le SM devono essere una parte/frammento significativo della prodotto finito.

- Tutti i principi generali dovrebbero essere considerati nella loro globalità

ICH Q11 – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and Biotechnological/Biological Entities)

STRATEGIA DI CONTROLLO

Principi generali

- La strategia di controllo è un insieme pianificato di controlli, che derivano dalla processo applicato e dalla comprensione dei suoi meccanismi che garantiscono la prestazione del processo e la qualità del prodotto.
- Ogni processo di produzione che sia sviluppato attraverso un approccio 'Traditional' o 'Enhanced' (o combinazione di entrambi) ha una strategia di controllo associata.
- Una strategia di controllo può includere, ma non è limitata a:
 - Controlli delle caratteristiche dei materiali (comprese RM, intermedi, reagenti, imballaggi primari..) che possono includere test specifici che possono non essere presenti nei test del prodotto finito
 - Controlli impliciti nella progettazione del processo di produzione (ad es. sequenza di fasi di purificazione (biotec.) o ordine di aggiunta di reagenti (chimica)
 - Controlli di processo (includono IPC e parametri critici di processo)
 - Controllo del prodotto (es. test di rilascio)

ICH Q11 – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and Biotechnological/Biological Entities)

STRATEGIA DI CONTROLLO

'Traditional Approach'

- Parametri critici e intervalli operativi restrittivi per garantire la robustezza del processo
- Maggiore enfasi sulla valutazione dei CQAs in disegno progettuale

'Enhanced Approach'

- Identificazione più sistematica delle fonti di variabilità
- Controlli più significativi ed efficienti
- Processo iterativo in relazione alla maggiore comprensione del processo
- Può fornire flessibilità negli intervalli operativi per i parametri di processo



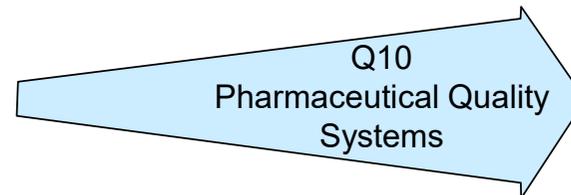
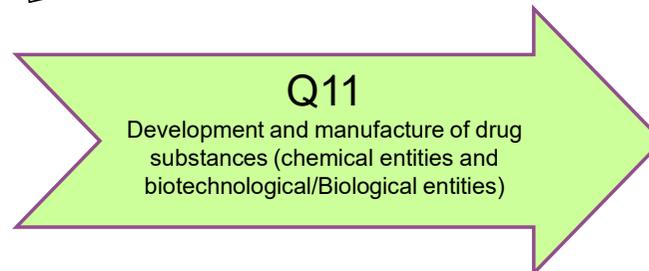
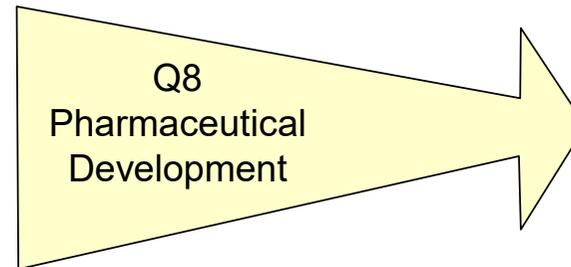
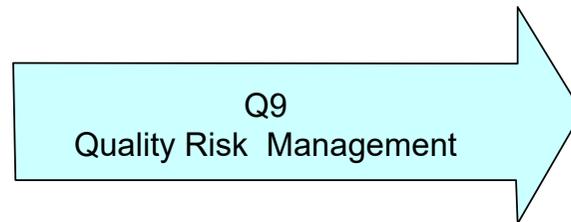
O COMBINAZIONE DI ENTRAMBE !

ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 relazione con Q12

I concetti espressi nelle 4 linee guida danno l'opportunità di un approccio basato sul rischio e sulla conoscenza scientifica del processo di produzione nello sviluppo e nelle decisioni regolatorie. Tali concetti sono preziosi per i cambi CMC in tutto il ciclo di vita di un prodotto.

Q8 e Q11 focalizzate sulla parte iniziale di sviluppo del prodotto.

Q10 fase commerciale per un continuo controllo e miglioramento (PQS) in tutto il ciclo di vita del prodotto.



Q12 introduce gli strumenti basati sulle ICH precedenti per rendere più efficaci e flessibili i cambi post – approval e dovrebbe essere applicata in associazione con le 4 linee guida Q8, Q9, Q10 e Q11

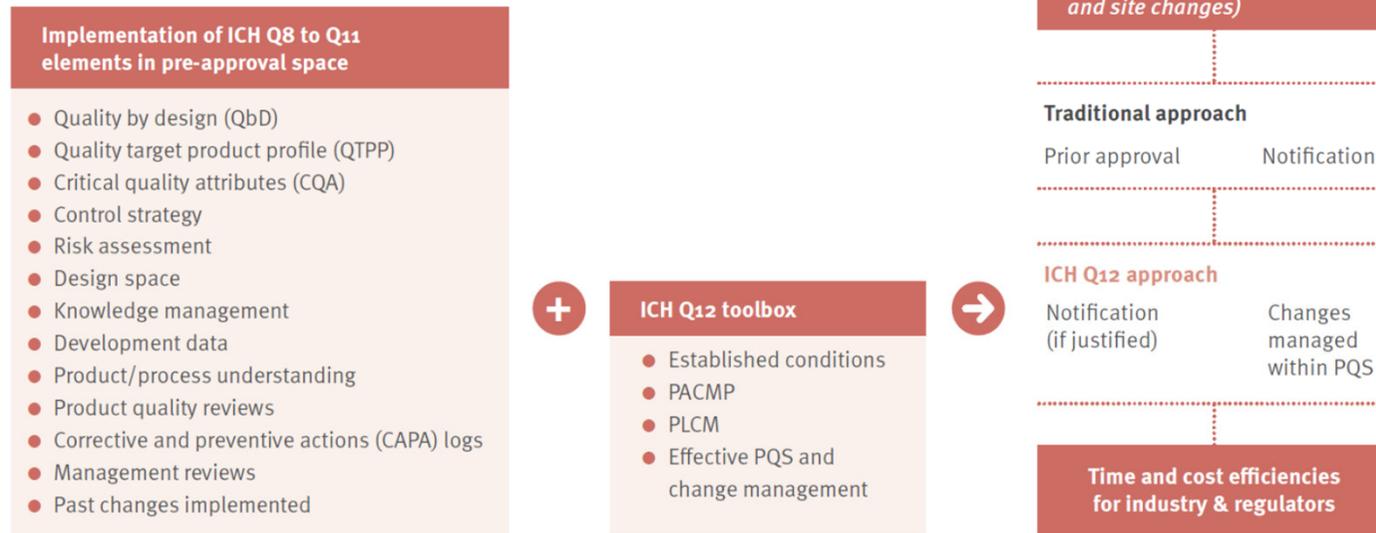


ICH Q12 incoraggia l'effettiva gestione delle modifiche post-approval attraverso il PQS (Q10) e un robusto sistema di gestione delle nozioni basata sulla comprensione Processo/Prodotto (Q8 e Q11), Risk assessment (Q9), valutazione dei dati storici, annual product report (APR) e ogni informazione/conoscenza basata sulle CAPA, etc

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

- Offre un contesto globalmente armonizzato per facilitare la gestione dei cambi CMC post-approvazione in modo più trasparente, prevedibile ed efficiente per tutto il ciclo di vita del prodotto.
- Lo scopo della presente procedura è rendere più flessibile il sistema regolatorio a seguito di cambi CMC post-approvazione.
- La relazione con le linee guida dalla Q8 alla Q11 con Q12 potrebbe essere schematizzato nel suo approccio e possibili benefici:

Product lifecycle management with the ICH Q12 approach^[1]



ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

- I concetti sottolineati nelle linee guida ICH Q8-Q9-Q10 e Q11 forniscono l'opportunità di approcci basati su razionali scientifici e di rischio e utilizzati insieme dovrebbero raggiungere i risultati desiderati attraverso gli strumenti proposti dalla ICH Q12 .
- Queste linee guida sono valide nella valutazione dei cambi CMC nel ciclo di vita del prodotto.
- Linee guida ICH Q8 e Q11 sono focalizzate principalmente negli aspetti di sviluppo iniziale del prodotto (sviluppo, registrazione e lancio)
- Linea guida ICH Q10 descrive un modello comprensivo per un efficace PQS che è basato sia sui concetti di qualità della ISO, include concetti delle GMP e completa le linee guida ICH Q8 e Q9, senza creare nuove richieste rispetto alle richieste GMP dei diversi paesi. Lo scopo è facilitare l'innovazione e il continuo miglioramento e rafforzare il legame tra sviluppo farmaceutico e attività produttive.
- Linea guida ICH Q9 viene applicata sugli approcci basati sul rischio per la qualità.

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 3 – Established Conditions (ECs)

Le ECs non devono essere confuse con gli impegni normativi della CMC, fatte da un Marketing Authorisation Holder per fornire dati o informazioni all'ente regolatorio attraverso un Marketing Authorisation Application.

Il concetto di ECs fornisce una chiara comprensione tra gli MAH ed ente regolatorio per quanto riguarda gli elementi che garantiscono la qualità del prodotto e che comportano una comunicazione normativa, se modificati.

Gli ECs e le reporting categories vengono definiti mediante **approcci scientifici e basati sulla valutazione rischio**.

Le attività di sviluppo farmaceutico risultano da un appropriata **strategia di controllo**, i cui elementi sono considerati parte delle ECs (established conditions). Il numero di EC e il modo in cui sono definiti varierà sulla base di una serie di fattori, tra cui:

- ✓ comprensione del prodotto e del processo
- ✓ caratterizzazione
- ✓ l'approccio di sviluppo applicato dall'azienda
- ✓ potenziale rischio per la qualità del prodotto

Dovrebbe essere fornita un'adeguata giustificazione a sostegno dell'identificazione delle ECs, del reporting category proposto per ECs e quegli aspetti che non sono ECs

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 3 – Established Conditions (ECs)

ECs sono le informazioni legalmente vincolanti, ritenute necessarie per assicurare la qualità del prodotto.

Identificazione ECs:

- nello sviluppo di processo una **strategia di controllo** è progettata per assicurare che un prodotto di qualità richiesta sarà prodotto in modo continuato.
- Nella strategia di controllo è pianificato un set di controlli, derivanti dal prodotto corrente e dalla conoscenza del processo (**CQAs**). Tale set assicura una prestazione di processo e un prodotto di qualità.
- I controlli possono includere parametri e attributi correlati alla sostanza/e, condizioni operative dei servizi e delle attrezzature, IPC, specifiche di prodotto finito e i metodi associati e la frequenza di monitoraggio
- ECs nel processo di produzione dovrebbero essere definite in relazione alla **strategia di controllo** dello sviluppo di processo nel suo complesso e non per ogni singola operazione e basato sul prodotto e le **conoscenza del processo in toto**.
- ECs proposte e giustificate nella descrizione del processo produttivo dovrebbero essere quelli di input (es: attributi dei materiali, parametri di processo) e quelli di output (es: IPC) che sono necessari ad assicurare un prodotto in qualità

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 3 – Established Conditions (ECs)

✓ Approcci basati sui parametri di processo:

'Traditional Approach'

- basato su una comprensione limitata della relazione tra input e attributi di qualità risultanti, questo porta ad avere un gran numero di input (es.: parametri di processo e caratteristiche dei materiali) insieme ai risultati ottenuti nei vari step del processo (compresi IPC)

'Enhanced Approach'

- basato su una maggiore comprensione dell'interazione tra input e attributi di qualità del prodotto insieme a una strategia di controllo corrispondente possono portare all'identificazione di ECs che siano focalizzate sui parametri di input più importanti insieme con gli output, a seconda dei casi

- ✓ **Approcci basati sulla performance:** gli ECs protrebbero primariamente focalizzati sul controllo degli output del processo (misure, IPC, test di rilascio, etc) piuttosto che sugli input (parametric di processi, caratteristiche dei materiali) rendendo utile la conoscenza raccolte da un approccio "enhanced", un contesto ricco di dati e un startegia di controllo arricchita (es: modelli, PAT, etc)



ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 3 – Established Conditions (ECs)

✓ ECs per procedure analitiche:

- Includere elementi che assicurino l'esecuzione della procedura
- L'estensione delle EC e le reporting categories possono variare in base al grado di comprensione della relazione tra parametri del metodo e prestazioni del metodo, complessità del metodo e strategia di controllo
- È possibile utilizzare diversi approcci per identificare le ECs:

'Traditional Approach'

- Quando sono stati condotti studi di sviluppo più limitati, ciò potrebbe il risultato in una finestra operativa ristretta per garantire le prestazioni del metodo.
In tali casi EC possono essere più estesi con condizioni fisse e/o ristrette

'Enhanced Approach'

- Una migliore comprensione può portare a una finestra operativa più ampia che garantisce le prestazioni del metodo, in cui le ECs possono essere ridotte e focalizzate sulle prestazioni del metodo (ad es., i parametri del metodo sono intervalli accettabili piuttosto che set point, criteri di prestazione)

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 3 – Established Conditions (ECs)

✓ Presentazione reporting categories dei cambi post-approval :

Per il **reporting category** si dovrebbe considerare:

- una **valutazione del potenziale rischio** per la qualità del prodotto associato con il cambio degli ECs
- una **strategia di controllo** generale
- Attività di **valutazione del rischio**:
 - Deve seguire gli approcci descritti in ICH Q9 (gestione del rischio)
 - L'output può includere modifiche che vanno da un rischio alto ad uno basso per la qualità del prodotto
- La **reporting category** deve essere definita in base al livello di potenziale rischio; giustificazione del rischio e proposta categoria di segnalazione deve essere fornita nel MAA

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 4 - Post-Approval change management protocol (PACMP)

- Strumento normativo che fornisce prevedibilità per quanto riguarda le informazioni richieste per supportare una modifica CMC e il tipo di submission normativa sulla base di un accordo preventivo tra MAH e ente regolatorio

Step 1

- ✓ Sottomissione di un protocollo scritto:
 - proposta del/i cambi/i con razionali scientifici
 - attività di valutazione del rischio
 - studi proposti e criteri di accettazione per valutare l'impatto dei cambi
 - altre condizioni che devono essere rispettate, se applicabile
 - La categorizzazione della proposta
 - Qualunque altra informazione a supporto

Step 2

- ✓ Effettuare le prove e gli studi delineati nel protocollo
- ✓ Se i risultati/i dati generati soddisfano i criteri di accettazione del protocollo e qualsiasi altra condizione è soddisfatta, presentare la documentazione alle ente regolatorio secondo la categorizzazione presente nel protocollo approvato.

Approvato prima dell'esecuzione dall'ente regolatorio

A seconda della categoria di segnalazione, l'approvazione da parte delle ente regolatorio può essere richiesta o meno prima dell'attuazione della modifica

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 5 – Product lifecycle change management protocol (PLCMP)

- **Serve** come punto focale per :
 - ✓ ECs
 - ✓ I paragrafi del CTD nei quali fare i cambi alle ECs approvate
 - ✓ PACMPs (quando proposto)
 - ✓ Gli impegni dei post-approval CMC
- **Incoraggia** la successiva pianificazione della gestione del ciclo di vita da parte del MAH
- **Facilita** la valutazione e l'ispezione normativa
- **Destinato** a consentire la trasparenza e facilitare il miglioramento continuo
- **Invio del documento PLCM:** Il documento PLCM iniziale viene inviato con MAA originale e con un supplemento/variante per i prodotti commercializzati in fase di definizione delle ECs
- **Manutenzione del documento PLCM:** Il documento PLCM aggiornato deve essere incluso negli invii successivi all'approvazione per le modifiche alla CMC e MAH dovrebbe seguire le aspettative regionali per il mantenimento di una cronologia delle revisioni per il documento PLCM

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 6 – Pharmaceutical Quality System (PQS) and Change Management

Un PQS efficace come descritto in **ICH Q10** (Pharmaceutical Quality System) e la conformità ai requisiti GMP regionali sono necessari per trarre pieno vantaggio da questa linea guida.

ICH Q10 descrive i principi per la gestione efficace delle modifiche CMC nell'ambito del PQS

Questa linea guida fornisce raccomandazioni per una solida gestione delle modifiche tra una o più funzioni coinvolte nella produzione di un prodotto.

L'Appendice 2 elabora i principi ICH Q10 e descrive come il PQS può essere utilizzato efficacemente nell'applicazione dei concetti Q12

Se un sito produttivo presenta carenze che non richiedono un intervento normativo, ma hanno un impatto sull'efficacia della gestione del cambiamento, questo può comportare restrizioni sulla capacità di utilizzare la flessibilità in questa linea guida ICH Q12

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Chapter 6 – Pharmaceutical Quality System (PQS) and Change Management

- **Il mantenimento di un PQS efficace è responsabilità di un'azienda** (siti di produzione e MAH ove pertinente)
 - ✓ Senza l'intento di richiedere un'ispezione specifica per valutare lo stato del PQS prima che l'azienda possa utilizzare i principi in ICH Q12.
- È necessaria l'implementazione di una solida gestione delle modifiche su più siti.
- Le modifiche agli ECs dovrebbero essere comunicate in modo tempestivo tra il MAH e le ente regolatorio e tra MAH e la catena di produzione (e viceversa)

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Conclusioni

- Le Linee guida ICH Q8, Q9, Q10 e Q11 consentono di prendere decisioni sulla base di approcci scientifici e basati sulla valutazione del rischio e dovrebbero essere utilizzate per raggiungere i risultati desiderati attraverso l'uso degli strumenti presenti nella ICH Q12.
- L'implementazione della ICHQ12 richiede studi sperimentali estensivi, valutazioni aggiuntive, raccolta ed analisi di dati di processo/prodotto lungo tutto il ciclo di vita del prodotto
- L'approccio con QdB nello sviluppo farmaceutico coinvolge estesi DoE e uso di strumenti statistici e stabilisce CQAs, caratteristiche critiche per i materiali e per i parametri di processo, con lo scopo di garantire un processo robusto.
- **Unico difetto è la necessità di uniformare gli enti regolatori nei vari paesi, in quanto ogni singolo paese ha le sue richieste in ambito regolatori**

Benefici

Per l'industria

- Armonizzazione del sistema globale dei cambi e una migliore flessibilità operativa
- Riduzione dei costi delle attività regolatorie attraverso variazioni minori
- Innovazione e continuo miglioramento nei processi produttivi e nelle procedure analitiche
- Ottimizzazione della distribuzione

Per ente regolatorio

- Supervisione della valutazione del rischio regolatorio con un minor numero di variazioni «maggiori» e un'ottimizzazione delle risorse per la revisione e l'ispezione.
- Migliorata trasparenza tra industria e ente regolatorio

ICH Q12 relazioni con ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

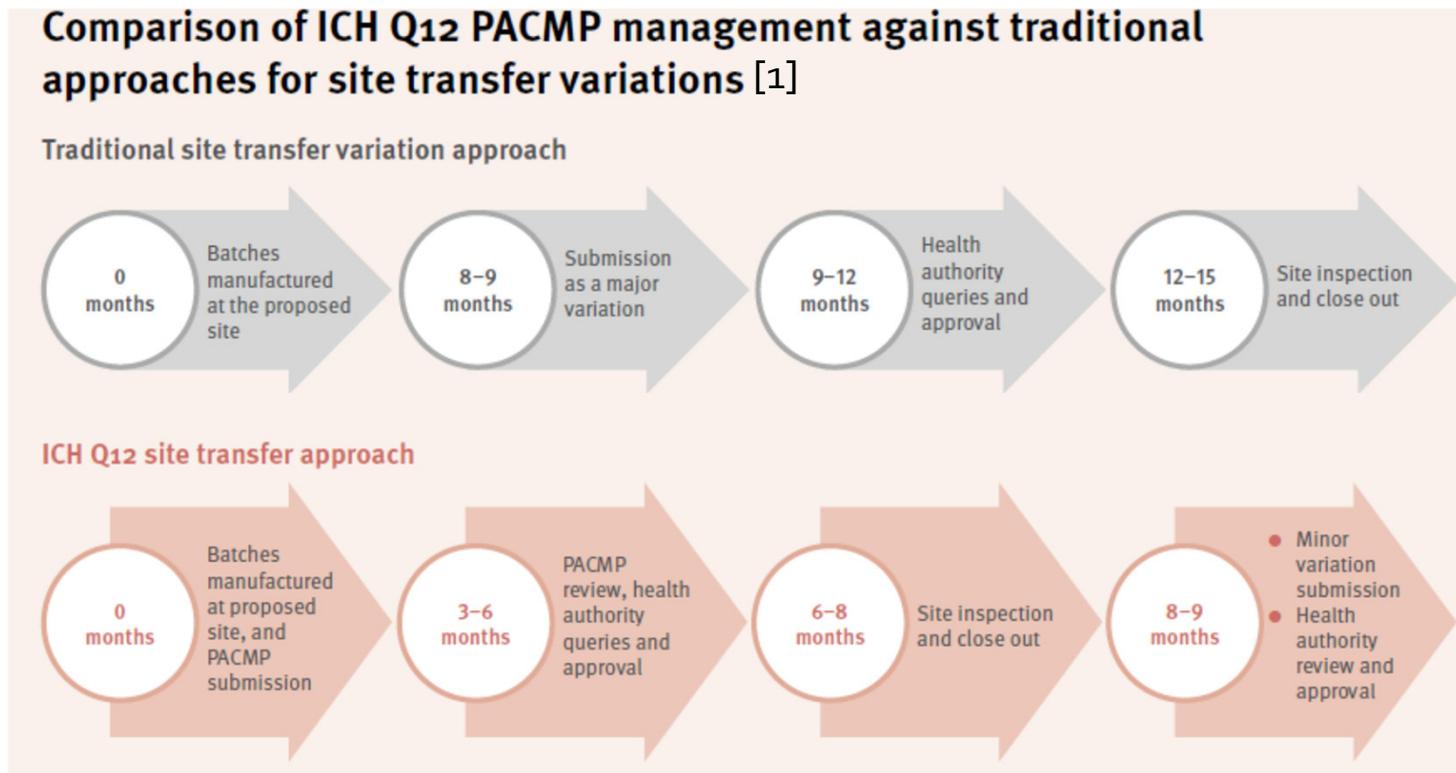
Esempi di possibili benefici di questa interazione tra ICH Q12 e ICH Q8, Q9, Q10 e Q11

Application of ICH Q12 tool (ECs) in downgrading variation categories [1]

Change	EU classification according to current procedure	US classification according to current procedure	Canadian classification according to current procedure	Japanese classification according to current procedure	Classification according to applied ICH Q12 tools
Noncritical process parameters (eg, reaction temperatures, catalyst loading, stoichiometry, solvent volume)	Type IA (B.I.a.2.a) minor change in the manufacturing process	CBE-30	Annual report	Non-approved matter	Managed within PQS
1-Octanol Refractive index n ₂₀ /D 1.4291 – 1.4300 to 1.4285 – 1.4303 (slightly widened limit)	Type IB by default B.I.b.1 z) Change in specification parameters and/or limits of a reagent	Annual report	Notifiable change submission	Partial change application	Managed within PQS
2-Butanol Deletion of test parameter “Odour – alcoholic, irritating”	Type IA B.I.b.1 d) Deletion of a non-significant specification parameter	Annual report	Annual report	Partial change application	Managed within PQS

ICH Q12 relazioni con ICH Q8,Q9, Q10 e Q11

Esempi di possibili benefici di questa interazione tra ICHQ12 e ICH Q8,Q9, Q10 e Q11



[1]: ICH Q12 –adopting greater flexibility in product lifecycle management – Deepti Jagga, Vivek Tomar, Shivam Vashisth, Anisma Singh et al.

DOMANDE?



GRAZIE.. GRAZIE.. GRAZIE..

