

Gestione dei cambiamenti alla luce della linea guida ICH Q12

Damiana Gentili

Quality Unit Director / Qualified Person

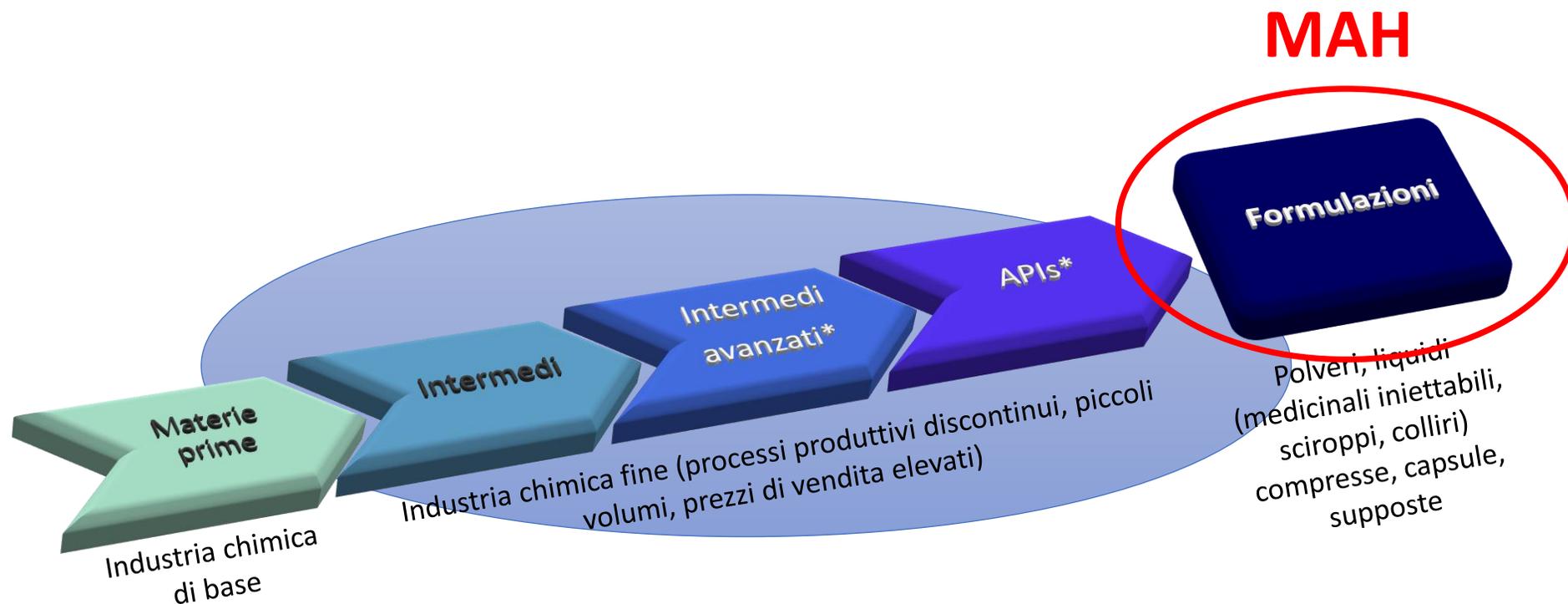
Procos S.p.A

gentili@procos.it

Indice

- Questioni poste dalla linea guida ICHQ12
- Supply chain regolatoria
- Evoluzioni per i produttori di API
- Produttori di API e DMF
- Normative di gestione del cambiamento
- Post-approval changes
- Nuovi concetti e meccanismo di funzionamento della linea guida
- I principi attivi e i mercati di riferimento
- Linea guida, attività regolatorie e ruolo delle Autorità

La responsabilità nella supply chain regolatoria



* Produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP)

I mercati di riferimento per i produttori di API

Secondo una ricerca statistica sulle principali aziende italiane produttrici di API, i mercati di riferimento sono ripartiti in:

generico o equivalente (versione copia di un farmaco originale)

custom (nuovo farmaco)

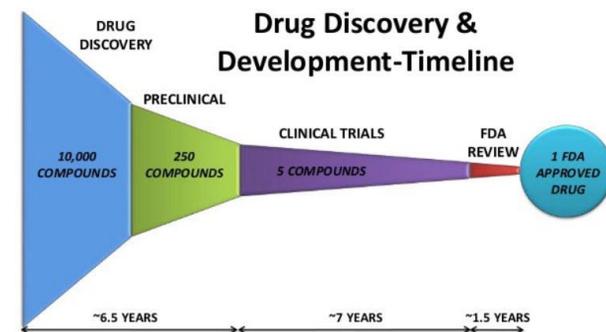
captive (farmaco o intermedio usato dalla stessa azienda per successiva trasformazione in API)

- Lo sviluppo del farmaco generico o equivalente segue generalmente percorsi di tipo tradizionale (finalizzato alla produzione di API convalidati, prima della messa in commercio secondo i vincoli di esclusività e brevettuali, e nel rispetto di qualità generalmente predefinite e note – EP, USP, ecc.)
- Il mercato custom segue un percorso di sviluppo cosiddetto ‘enhanced’ che si pone l’obiettivo di definire tutti i parametri di qualità e caratteristiche di prodotto con modalità innovative e di design space, in modo da garantire la qualità costante del nuovo API, servendo da riferimento prima dell’introduzione della versione generica, dopo scadenza della sua esclusività

Tempi di sviluppo API e relative modalità

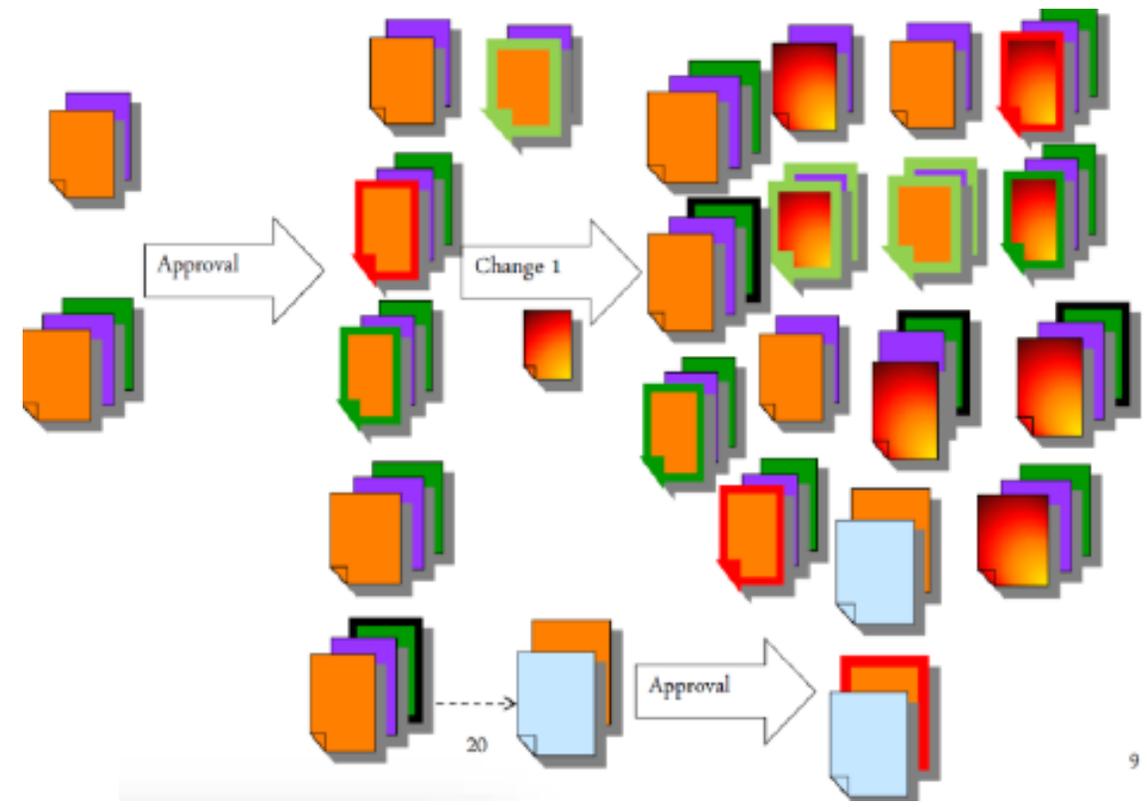
- Lo sviluppo del principio attivo **generico o equivalente** prevede, dopo lo sviluppo in scala laboratorio, un processo di convalida di quanto studiato che, generalmente, porta alla produzione di **3 lotti di convalida**, in un tempo relativamente breve, nella maggior parte dei casi inferiore ai **24 mesi**
- Lo sviluppo del principio attivo **innovativo** (cosiddetto di **custom synthesis**) prevede un percorso di sperimentazione clinica che, se coronata da successo, porta alla sua commercializzazione.

Generalmente la fase di preparazione alla commercializzazione dura diversi anni (**da 5 a 10+ anni**) con la produzione di **molteplici batches (5-10)**



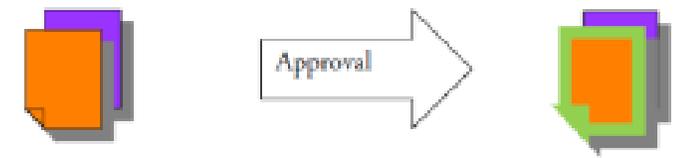
Il DMF del produttore di API

- I clienti del generico



9

- I clienti della custom



Attuali normative di gestione del cambiamento

- **USA**

Changes to an Approved NDA or ANDA – April 2004

Post-approval Changes to Drug Substances Guidance for Industry - DRAFT GUIDANCE - September 2018

- **EU**

Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 of November 2008

- **CEP**

GUIDELINE ON REQUIREMENTS FOR REVISION/RENEWAL

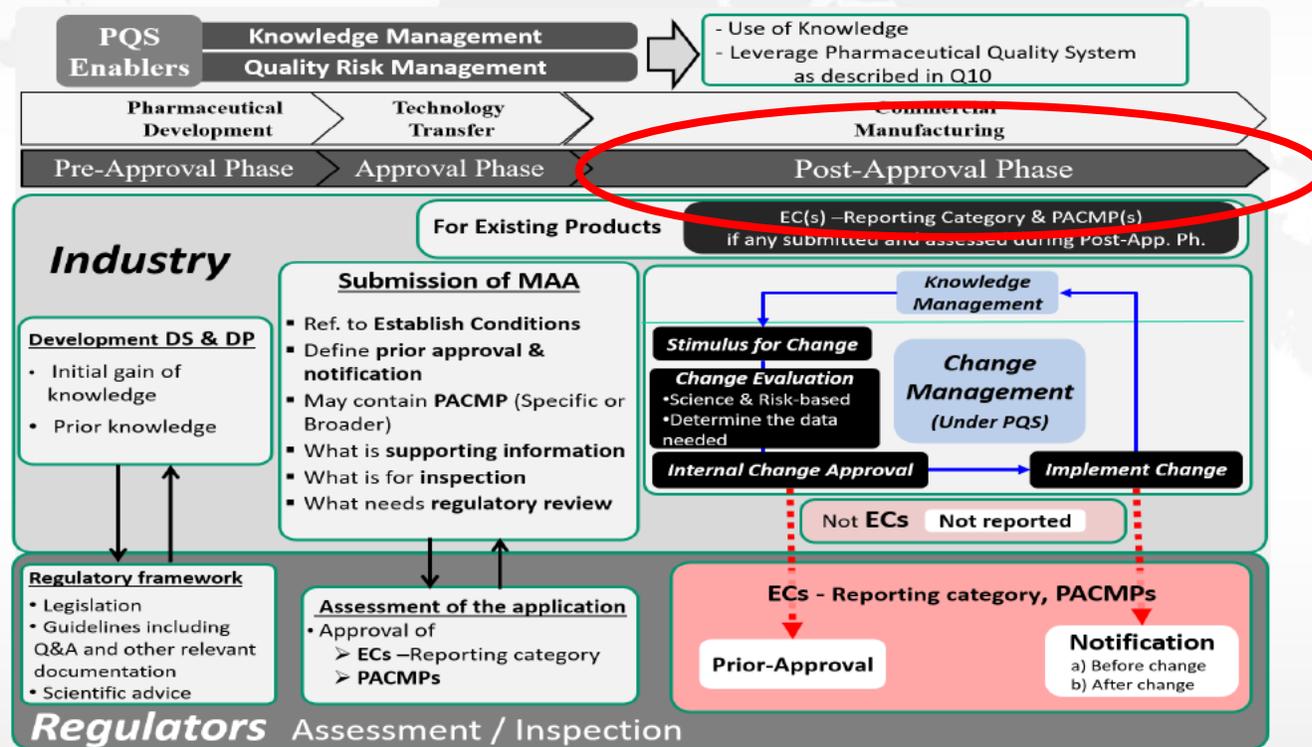
OF CERTIFICATES OF SUITABILITY TO THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA MONOGRAPHS

- **PMDA**

Sebbene diverse e non completamente armonizzate, le normative indicano come comportarsi e la documentazione da produrre rispetto alla tipologia del cambio

L'ICHQ12
 copre la fase
 di post
 approval
 changes dal
 punto di vista
 regolatorio

Life-Cycle Definition and Process Flow



I nuovi concetti

ESTABLISHED CONDITIONS (EC) → 'approved matters' referred as 'registered details' in DMFs

Critical process parameters

Critical material attributes

Analytical procedures

Drug name substance and name

Specifications,

Storage condition

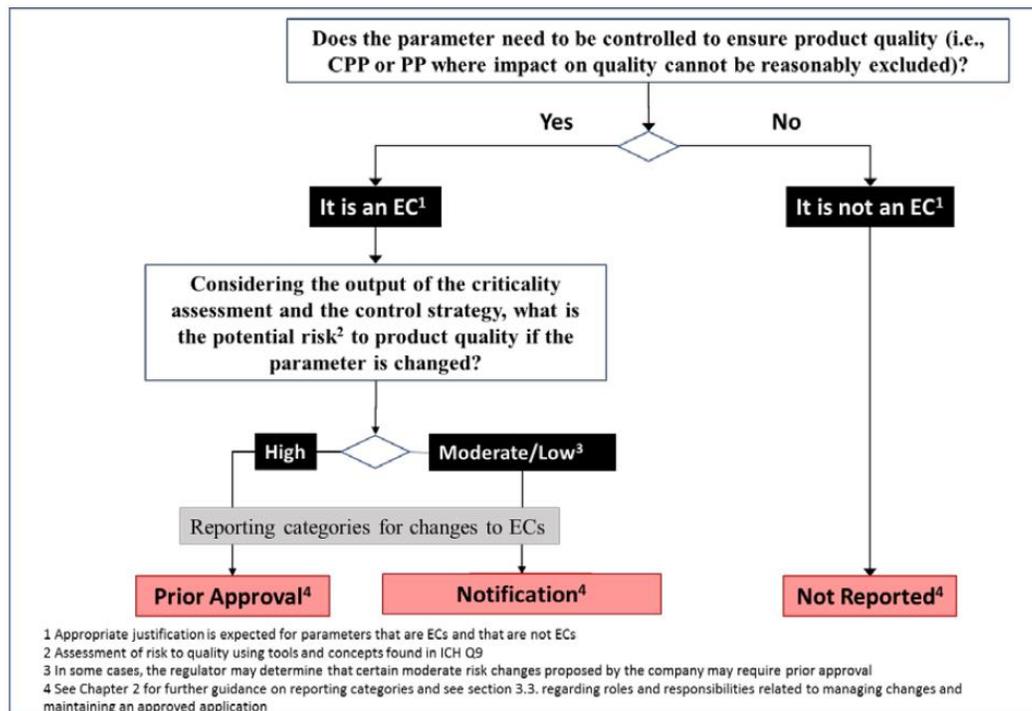
Retest period

Manufacturing site etc.

POST APPROVAL CHANGE MANAGEMENT PROTOCOL

Protocollo di commitment dei cambiamenti o di aree di improvement che si possono identificare e si sottomettono nella fase di registrazione iniziale o prima del cambiamento. È un commitment con l'autorità regolatoria di ciò che si intende fare e come

Un'idea del meccanismo di funzionamento che l'ICH Q12 disegna



L'ICH Q12 descrive come eseguire il cambiamento con gli enti regolatori partendo da un scenario di flessibilità che però si può generare solo attraverso una fase di sviluppo lungo durante la quale acquisire 'process knowledge' e definizione degli EC eseguita in accordo ai principi (**MODERNI**) di ICHQ11 , ICHQ9 e ICHQ10 (mettere il nome e scegliere linee guida adeguate)

I principi attivi nella linea guida

- La linea guida è indirizzata ai titolari di MAH;
- Il DMF Holder referenziato dal MAH può usare la Q12 quando lo reputi applicabile;
- DMF holder ha la responsabilità di comunicare i cambiamenti agli EC registrati al MAH ed il MAH può valutare i cambiamenti;
- La linea guida non differenzia principi attivi nuovi e principi attivi già approvati;

Un futuro «realistico» per i produttori di API

Alla luce della attività, delle richieste della linea guida in particolare

1) Sviluppo

- tempi costi e possibilità di acquisire process knowledge

2) Valutazione dei cambiamenti

- confidenzialità del processo,
- presenza di multiple sottomissioni dovute alle strategie regolatore dei da fronteggiare,
- capacità/possibilità di pianificare

portano al seguente dualismo nell'implementazione dei cambiamenti

- Il Generico con approccio tradizionale
- Custom con approccio enhanced di ICHQ12

La sfida della ICHQ12 sui ruoli: azienda ed autorità regolatoria

- Ti costruisci i binari e lo condividi con l'autorità regolatoria
- Responsabilizzazione dell'azienda
- Alta scientificità del dato e conoscenza scientifica
- Risk assessment
- Significativo impatto sulle attività degli enti regolatori
- Maturità degli interlocutori in azienda e fuori



Grazie per l'attenzione