

*Lineaguida ICH Q12
L' impatto sui produttori di API*

26 Maggio 2022– Luisa Torchio - Corden Pharma Bergamo SpA

Le informazioni utilizzate nella presentazione sono state tratte dai
seguenti siti
www.ich.org
www.fda.gov
www.ema.eu

FINAL CONCEPT PAPER – Q12 TECHNICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS FOR PHARMACEUTICAL PRODUCT LIFECYCLE MANAGEMENT.

Viene emessa da ICH Steering Committee a settembre 2014.

Lo scopo è quello di armonizzare quanto previsto dalle linee guida Q8 – Q11, indirizzate principalmente alle fasi preliminari di sviluppo e registrazione, con la necessità di gestire le modifiche apportate quanto il prodotto è già distribuito commercialmente.

Il target finale è quello di promuovere l'innovazione ed il miglioramento continuo in modo proattivo, assicurare al paziente un farmaco di qualità e limitare le carenze.

Final Version – Adopted on November 2019

La lineaguida consiste di vari capitoli, all' interno dai quali sono discussi i diversi punti da considerare per promuovere un approccio armonizzato ai cambi.

L' Appendice 1 elenca i capitoli del Common Technical Document che contengono le Established Conditions; l' Appendice 2 elenca le basi del Change Management in accordo ad ICH Q10.

Il document include anche una sezione di Allegati con esempi illustrativi.

Chapter 1 - Introduction

Si **applica** a drug products, drug substances, drug-combination devices (chimici e biologici) sottoposti ad Autorizzazione ad Immissione in Commercio (MA).

Si **rivolge** ai titolari delle MAs.

Si **indirizza** alla gestione regolatoria di cambi applicati a prodotti commerciali.

Definisce una modalità per facilitare la gestione in modo più efficiente

Propone modalità armonizzate

Dimostra che l' incremento della conoscenza del processo/prodotto contribuisce ad una chiara ed accurata comprensione di quali cambi richiedano variazioni regolatorie.

Gli scopi che si propone sono:

- **Semplificare e ridurre** tempi, costi ed impegno sia dell' Azienda che dell' Autorità, garantendo nel contempo ai pazienti l' accesso a medicinali di qualità
- **Supportare** il miglioramento continuo e l' innovazione
- **Mitigare** le carenze dovute a problemi di qualità

Chapter 2 – Classification of CMC post-approval changes

L' applicazione di una classificazione basata sul rischio associato al cambio è fondamentale; il rischio può variare da basso ad alto in relazione al potenziale impatto su qualità, sicurezza ed efficacia.

In relazione al rischio associato, i cambi sono classificati come:

Cambi che richiedono preventiva autorizzazione: sono quelli ad alto rischio, che richiedono reporting con un alto livello di dettaglio

Cambi che richiedono notifica: sono quelli associati a rischio basso / medio, con un livello di dettaglio minore.

La notifica avviene nei tempi e modi stabiliti dalle norme regionali.

Cambi gestiti all' interno del PQS: sono quelli di impatto trascurabile, che possono essere valutati in sede ispettiva.

Chapter 3 – Established Conditions (ECs)

ECs are legally binding information considered necessary to assure quality quality.

Any change to EC requires regulatory actions.

Le informazioni fornite in un dossier regolatorio sono l'insieme di ECs e Supporting information.

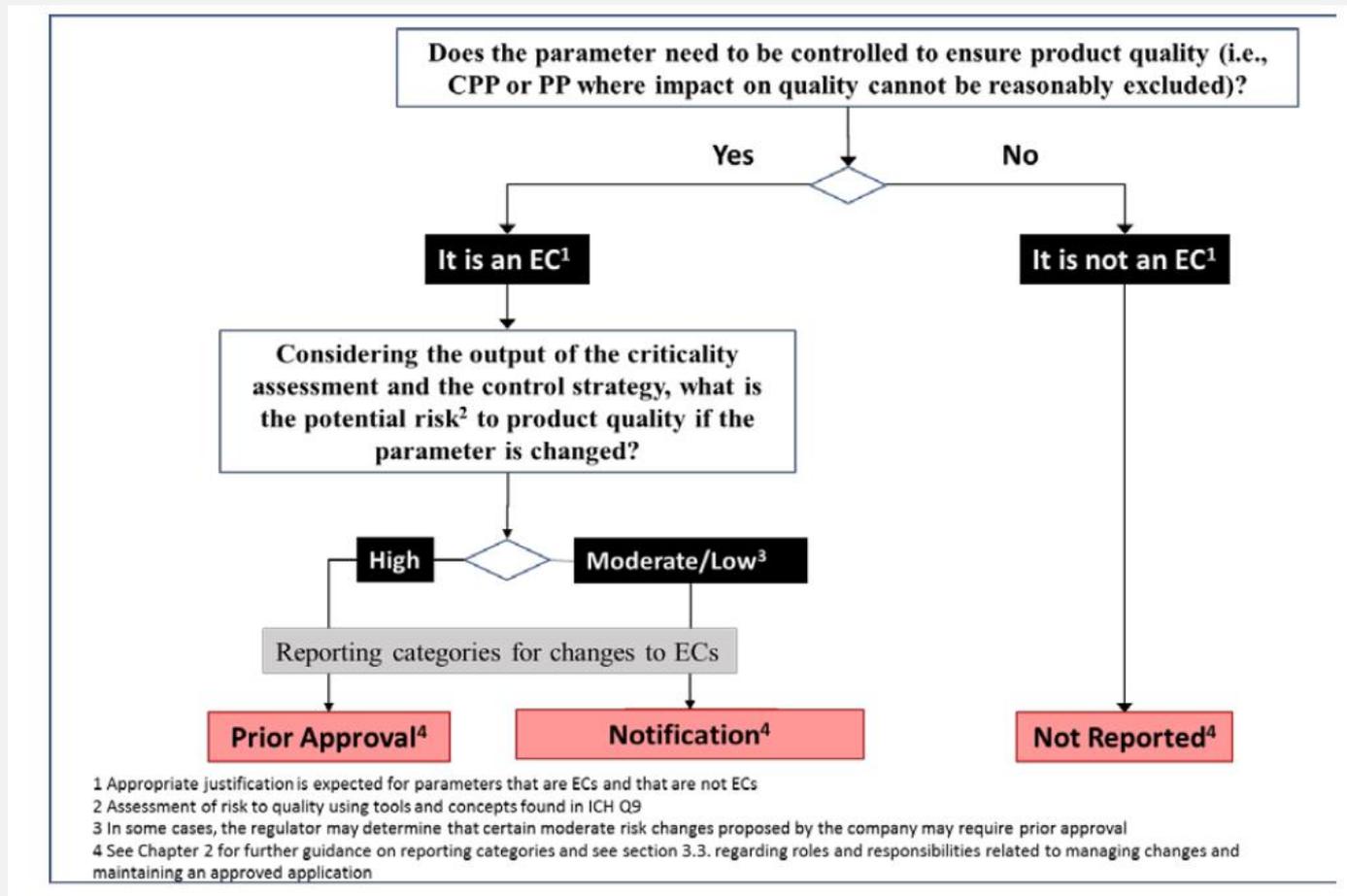
L' Appendice 1 fornisce una panoramica di quali sezioni del CTD contengono generalmente ECs.

Il numero e la definizione di ECs si basa su

- Conoscenza del prodotto/processo
- L' approccio applicato durante lo sviluppo
- Il rischio associato all' informazione in relazione alla qualità

Il titolare della MA deve chiaramente identificare nel suo dossier quali sono le ECs e fornire il relativo rationale

Decision tree presente nella lineguida ICHQ12.



La lineaguida fornisce diverse indicazioni per stabilire le ECs sia dal punto di vista del processo produttivo che dei metodi analitici, che sono normalmente le fasi in cui è più facile siano presenti ECs (Annex IA-IB-IC). Con gli stessi criteri, il concetto di ECs può essere applicato ad altri aspetti (contenitori, stabilità ecc) che possono presentare criticità.

Durante la vita del prodotto, può essere necessario rivedere le ECs in base a

- Esperienza di produzione
- Introduzione di nuove tecnologie/metodi
- Modifiche della strategia di controllo

La revisione è effettuata mediante variazione regolatoria

Chapter 4 – Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)

E' una delle modalità suggerite per gestire modifiche o revisioni delle ECs (annex ID).

Si articola in

- Sottomissione di un protocollo, contestualmente al dossier iniziale o in un secondo momento, il cui contenuto è suggerito dalla lineaguida stessa
- Approvazione del protocollo da parte dell' autorità
- Effettuazione delle attività previste
- Sottomissione del report
- In base alla tipologia di reporting, potrebbe non essere necessaria la pre-approvazione

I PACMP sono situati nel Modulo 3.2.R del CTD.

Chapter 5 – Product LifeCycle Management (PLCM) document

E' un document che pianifica la gestione del ciclo di vita del prodotto e comprende le ECs, la categoria di reporting da applicare per la loro modifica, i PACMPs (se emessi), e gli impegni post-approval (vedere Annex 1F)

Viene sottomesso nel dossier di richiesta (MAA) o in una variazione successive, nella sezione 3.2.R

Chapter 6 – Pharmaceutical Quality System and Change Management

La presenza di un Sistema di Qualità efficiente è una preconditione perchè i concetti della ICH 12 possano essere positivamente applicati.

In particolare, è necessario un Sistema efficace di gestione dei cambi, in accordo ad ICH Q10 e ai suggerimenti in Appendice 2.

Chapter 7 – Relationship between Regulatory Assessment and Inspection

Chapter 8 – Structured Approaches for frequent CMC Post Approval changes

Chapter 9 – Stability Data Approaches to support the evaluation of CMC changes.

I Principi Attivi

La lineaguida è indirizzata ai titolari di Marketing Authorisation, quindi ai produttori di farmaci. Per i principi attivi, la nota al paragrafo 1.2 dice

*For drug substance information incorporated by reference (e.g. a master file) in a MAA, the holder of the referenced information **may use** Q12 tools where applicable. The use of Q12 tools is not intended to change the responsibilities for the holder of the referenced information, the MAH or the regulatory authority. For example, the holder of the referenced information has a responsibility to report relevant D.S. changes to the MAH referencing their Submission, so that the MAH can assess the impact of the change and report any related changes to the approved MAA, **as necessary and per regional requirements.***

Lo stesso concetto è ripetuto nel paragrafo 3.

Per il produttore di Principi Attivi, quanto già introdotto dalla lineaguida ICH Q11 (definizione dello Space Design; Critical Process Parameters e Critical Quality Attributes) si conferma essere fondamentale nella conoscenza di un processo/prodotto, sia per la fase di sviluppo iniziale sia a supporto dei successivi cambi.

La lineaguida non differenzia nuovi principi attivi e principi attivi storici: l'applicazione degli strumenti dell' ICH Q12 a questi ultimi va valutata attentamente e laddove possibile.

Anche le modalità di informazione da parte del MF owner al MAH vanno considerate in modo attento, per soddisfare sia la protezione del know-how di chi produce l' API che la necessità di corretta valutazione di chi l' API lo utilizza.

I requisiti regionali e l' applicazione della lineaguida

Sebbene l' armonizzazione dei requisiti sia uno dei motivi che la lineaguida si prefigge, la sua implementazione è sottoposta alla congruità con requisiti regionali vigenti nelle aree ICH.

In EU in particolare, l' applicazione integrale della lineaguida richiede aggiornamenti normative non ancora implementati.

In particolare, il documento

Note on EU implementation of ICH Q12 - EMA/CHMP/ICH/78332/2020
sottolinea che

It is important to note that the legal framework always takes precedence over technical and scientific guidelines.

More specifically, this means that the definition of Established Conditions and their reporting categories must follow the requirements laid down in current EU Variations Regulation (EC Reg. 1234/2008). With respect to the Product Lifecycle Management Document (PLCM) in case it is submitted it cannot be currently recognized in the EU due to the fact that is not referred in the EU legal framework.

Conclusione

La lineaguida ICH Q12 ha lo scopo di armonizzare la gestione dei cambi per promuovere il continuo miglioramento e limitare le carenze, nel rispetto della qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco

La giurisdizione regionale prevale però sulle considerazioni tecniche e scientifiche: a seguito di incompatibilità normative l' applicazione in EU della lineaguida è limitata.

EMA ha comunque indicato che tali discrepanze saranno considerate durante le future revisioni delle norme.

Le aziende potranno beneficiare dei vantaggi offerti dall' implementazione di ICH12 in presenza di un PQS solido, sia durante la fase di sviluppo che di gestione dei cambi e di una modalità di scambio di informazione efficace e trasparente lungo tutta la catena di fornitura.