



# ICH Q12: innovadora y controvertida (parte 1)

Análisis del contenido de la *guideline* y su próxima aplicación

**Laura Monsonís Centelles y Encarna García Montoya** (\*)

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Química Física, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación  
Universidad de Barcelona

(\*) Vocal de universidades de las Sección Catalana de AEFI

Este trabajo se presenta en dos partes: la primera donde se revisa el marco conceptual de las ICH y más concretamente de la ICHQ12 y, la segunda (próximo número septiembre-octubre 2021), donde se revisarán las herramientas reguladoras y habilitadoras de la ICH Q12, que se complementa con una parte práctica o "sondeo" realizado a algunos profesionales de la industria farmacéutica. Aunque la muestra es muy pequeña y no se puede generalizar, es importante vislumbrar que, en estos momentos, es necesaria más información y formación sobre la misma para su aplicación efectiva.

**PALABRAS CLAVE:** Calidad farmacéutica, Mejora continua, Seguridad

This work is presented in two parts: the first where the conceptual framework of the ICH and more specifically the ICHQ12 is reviewed, and the second (next issue September-October 2021), where the regulatory and enabling tools of the ICH Q12 will be reviewed., which is complemented by a practical part or "survey" carried out with some professionals in the pharmaceutical industry. Although the sample is very small and cannot be generalized, it is important to realize that, at this time, more information and training on it is necessary for its effective application.

**KEYWORDS:** Pharmaceutical quality, Continuous improvement, Safety

## INTRODUCCIÓN

La ICH Q12, la novedad en *guidelines* de calidad, propone un innovador enfoque basado en el riesgo, junto con la necesidad de conocer el producto y el proceso para una mayor comprensión de este, concediendo una flexibilidad regulatoria bajo unas condiciones establecidas de cambios a nivel de la química, de fabricación y de los controles (CMC) post-autorización relacionados con la calidad farmacéutica. Recalca la importancia de un eficiente Sistema de Calidad Farmacéutica para la gestión de cambios a lo largo del ciclo de vida de un producto. No obstante, existe disparidad conceptual entre la ICH Q12 y el marco legal de la Unión Europea, cuyo impacto influirá en la completa implementación de la flexibilidad operativa y regulatoria establecida de la ICH Q12. Todo indica que, ya que el marco legal tiene prioridad sobre las *guidelines* técnicas y científicas, podrían existir partes conceptuales de la ICH Q12 que no podrán ser aplicadas en las regiones de la UE. Así pues, se abre debate ante la posibilidad de reconsiderar y revisar estos conceptos incompatibles del marco legal europeo con la novedad y flexibilidad que trae consigo la ICH Q12. Aun así, se cree que, con la entrada en vigor de esta nueva *guideline*, se verá fortalecida la relación y transparencia entre la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras. De esta manera, apostando por la mejora continua, fortaleciendo la gestión de calidad y perfeccionando el suministro de medicamentos se verán beneficiados tanto los pacientes, como la industria farmacéutica y, asimismo, las autoridades reguladoras.

### INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

La ICH nace de la necesidad de una iniciativa armonizada internacional de requerimientos técnicos y cien-

## La ICH nace de la necesidad de una iniciativa armonizada internacional de requerimientos técnicos y científicos para el registro de productos farmacéuticos

tíficos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano que reúne la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras. Sin embargo, esta toma de consciencia fue mayormente impulsada debido a tragedias tales como la talidomida en Europa en la década de los 60. Así pues, a raíz de la globalización y la búsqueda de nuevos mercados, se evidenció la divergencia en cuanto a los requisitos técnicos en función de cada país, dando lugar a la necesidad de evitar duplicar procedimientos que suponían una gran pérdida de tiempo y, consecuentemente, de capital para la industria. Asimismo, la urgencia de conciliación en cuanto a la regulación y racionalización se vio propulsada por el considerable aumento de los costes en asistencia sanitaria e I+D y la necesidad de que el retraso fuera mínimo para la disponibilidad de los nuevos tratamientos seguros y eficaces para los pacientes [1].

Fue fundada en el 1990 y ha seguido evolucionado para responder a la internacionalización con relación al desarrollo de medicamentos [2].

La armonización de los requisitos reguladores fue inicialmente promovida por la Comisión Europea en la década de los 80, pero no fue hasta la Conferencia de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA), en 1989, que se comenzaron a trazar los planes de acción. Las autoridades reguladoras tomaron contacto con la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Productos Farmacéuticos (IFPMA) para debatir la iniciativa. Así pues, en abril de 1990 se concibió la iniciativa, organizada por EFPIA, y se reunieron representantes de las agencias reguladoras y asociaciones de la industria de Europa, Japón y Estados Unidos. Se planificó una Conferencia

Internacional, se debatió las implicaciones y términos de referencia de la ICH y se acordó que los asuntos implicados en la armonización se clasificarían en seguridad, calidad y eficacia; criterios base para poder autorizar y registrar nuevos medicamentos. Más adelante se incorporó la temática multidisciplinar, en la cual forman parte el MedDRA y el Documento Técnico Común (CTD) [1].

Anteriormente denominada como International Conference on Harmonisation, fue reformada el 23 de octubre del 2015 como entidad o asociación legal sin ánimo de lucro bajo la Ley Suiza, siendo la principal plataforma para la armonización reguladora farmacéutica mundial. Los principios básicos que la rigen permanecen intactos, no obstante, hubo cambios en el procedimiento y organización que eran necesarios para adaptarse al desarrollo y la regulación de los medicamentos actual [1].

En esencia, las directrices/guías descritas en la ICH tienen el afán de recomendar y servir de guía, por lo tanto, no son de obligado cumplimiento para la industria farmacéutica. No obstante, las autoridades reguladoras regionales pueden considerar oportuno transformar estas recomendaciones en normativas y estar bajo el paraguas del marco legal regional y, por ende, ser de obligado cumplimiento. Así pues, el MAH del medicamento debe tener en consideración el marco legal regional para entrar en el mercado de una región determinada.

En la Tabla 1 se muestra un tabulado de todos los miembros y observadores de la ICH.

### PRODUCTOS DE LA ICH – GUIDELINES

Los productos fruto del trabajo de la

ICH se pueden clasificar como se muestra en la Tabla 2.

Uno de los grandes éxitos de la ICH es la creación del Documento Técnico Común (CTD). En este se reúne toda la información necesaria con relación a la calidad, seguridad y eficacia en

un formato unificado y armonizado, aceptado por los reguladores de todas las regiones de la ICH [2]. Toda esta información se construye en una forma triangular organizada en 5 módulos (Figura 1). El módulo 1 es específico de cada región y los módulos restantes (2,

3, 4 y 5) están pensados para ser comunes en todas las regiones ICH [2, 3].

Otros productos del trabajo de la ICH son las *guidelines* o guías. Se encuentran cerca de 70 de ellas sobre requisitos técnicos. Las temáticas de la ICH se dividen en 4 categorías y los

**TABLA 1.**

**MIEMBROS Y OBSERVADORES DE LA ICH – EXTRAÍDA DE [1]**

Asamblea			
Miembros		Observadores	
<b>Autoridad reguladora fundadora</b>	EC, Europa FDA, Estados Unidos MHLW/PMDA, Japón	<b>Observadores permanentes</b>	IFPMA WHO/OMS
<b>Industria fundadora</b>	EFPIA JPMA PhRMA	<b>Autoridades legislativas o administrativas</b>	ANMAT, Argentina CDSCO, India CECMED, Cuba COFEPRIS, México CPED, Israel INVIMA, Colombia JFDA, Jordania MMDA, Moldavia MOPH, Líbano National Center, Kazajistán NPPA, Malasia NRA, Irán Roszdravnadzor, Rusia SAHPRA, Sud África SCDMTE, Armenia SFDA, Arabia Saudita TGA, Australia
<b>Autoridad reguladora permanente</b>	Health Canada, Canada Swissmedic, Suiza	<b>Iniciativas regionales armonizadas</b>	APEC ASEAN EAC GHC PANDRH SADC
<b>Autoridad reguladora</b>	ANVISA, Brasil HSA, Singapur MFDS, República de Corea NMPA, China TFDA, China Taipéi TITCK, Turquía	<b>Organizaciones Internacionales de la Industria Farmacéutica</b>	APIC
<b>Industria</b>	BIO Global Self-Care Federation IGBA	<b>Organizaciones Internacional reguladas o afectadas por directrices de la ICH</b>	Bill & Melinda Gates Foundation CIOMS EDQM IPEC PIC/S USP

**TABLA 2.**

**PRODUCTOS DE LA ICH – ADAPTADA DE [1]**

Guidelines	Normas ICH	Otros productos de trabajo
Calidad	MedDRA	Documentos de reflexión
Eficacia	CTD o eCTD	
Seguridad	Normas electrónicas para la transferencia de información reguladora (ESTRI)	Documentos de consideración
Multidisciplinarias		

códigos de estas temáticas se asignan según las categorías que se muestran en la Figura 2.

Haciendo hincapié a las *guidelines* Q, las referentes a la calidad, establecen un conjunto de características para tener en cuenta que se adaptan a los requerimientos de un producto, sistema o servicio. Por consiguiente, la calidad de los productos farmacéuticos se va construyendo a lo largo del desarrollo, fabricación y, en definitiva, del ciclo de vida de estos. Dando mayor énfasis a su definición, las *guidelines* de calidad se basan en lograr alcanzar unos atributos determinados que garanticen la seguridad, estabilidad y eficacia de los productos farmacéuticos en desarrollo, incluso basándose en el análisis de riesgo de las buenas prácticas de fabricación, dando un enfoque más flexible de la calidad farmacéutica.

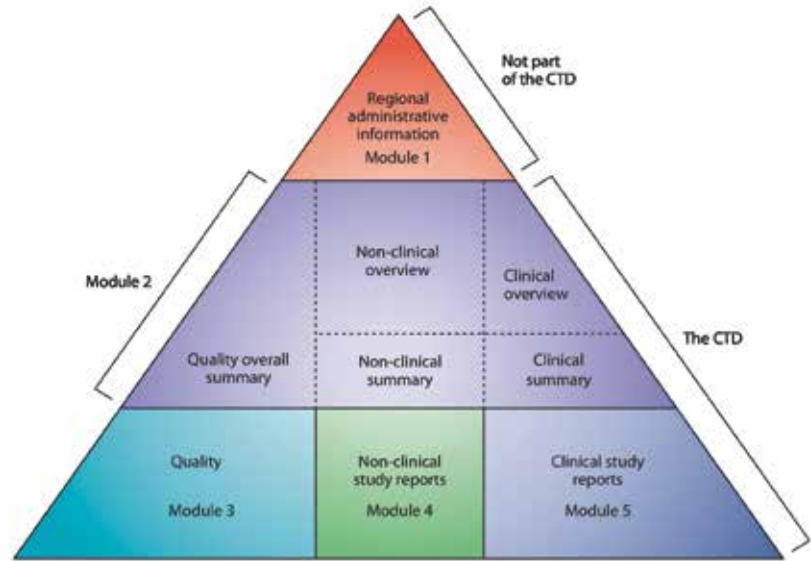
Existen 14 temáticas de calidad, las dos últimas de las cuales aún se encuentran en proceso de elaboración (\*). Se listan en la Tabla 3.

Entre ellas se encuentra la ICH que se analiza en este trabajo: la ICH Q12, basada en la gestión del ciclo de vida de los productos farmacéuticos, que aborda la fase comercial de estos tras su aprobación. Más adelante se detallan las nuevas aportaciones que ofrece esta *guideline*.

### GESTIÓN DEL CICLO DE VIDA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Se entiende el ciclo de vida de un producto farmacéutico como una estrategia, planteada en etapas, de optimización del rendimiento durante la vida útil de un producto farmacéutico. Es decir, desde su concepción, creación, desarrollo, registro y comercialización hasta su retirada definitiva del mercado.

FIGURA 1. CTD y sus módulos – extraída de [3]



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

TABLA 3.

### GUIDELINES DE CALIDAD TABULADAS – ADAPTADA DE [1]

Guideline Q	Denominación
Q1A-Q1F	Stability
Q2	Analytical Validation
Q3A-Q3E	Impurities
Q4A-Q4B	Pharmacopoeias
Q5A-Q5E	Quality of Biotechnological Products
Q6A-Q6B	Specifications
Q7	Good Manufacturing Practice (GMP)
Q8	Pharmaceutical Development
Q9	Quality Risk Management
Q10	Pharmaceutical Quality System (PQS)
Q11	Development and Manufacture of Drug Substances
Q12	Lifecycle Management
*Q13	Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
*Q14	Analytical Procedure Development

FIGURA 2. Guidelines: productos de la ICH – extraída de [1]



Disponer de un elevado conocimiento del producto y del proceso facilita la comprensión de este y, por ende, su gestión. Así pues, la gestión del conocimiento, identificado en la ICH Q10 y factor clave en el PQS, puede que sea una disciplina inmadura y diferentes estudios referentes a la mejora y flujo de conocimiento podrían focalizarse en la transferencia de estos conocimientos en los proyectos de transferencia tecnológica.

De la gestión del ciclo de vida de productos farmacéuticos pueden resultar beneficiadas todas las partes interesadas: la industria farmacéutica, las autoridades competentes y, por último, pero no menos importante, los pacientes. La industria puede sacar provecho de la aplicación de la gestión del ciclo de vida ya que permite la exclusividad en la extensión de la vida útil de sus patentes, ampliación de los beneficios clínicos, la mejora en las estrategias de precios, un aumento de ingresos y un veloz lanzamiento al mercado. Por otro lado, el impacto que esta estrategia puede tener en los pacientes es una mejora en la disponibilidad y cumplimiento terapéutico.

Para que este sistema sea exitoso hay que tener en cuenta ciertas características, tales como, por ejemplo: inicio anticipado, una planificación estratégica, disponer de conocimientos de apoyo y una visión prospectiva para posibles cambios en las reglas gubernamentales o de organismos oficiales, entre muchas otras [5, 6].

## OBJETIVOS

El objetivo principal es describir las nuevas aportaciones de la reciente ICH Q12 y, al mismo tiempo, poder predecir su posible alcance e impacto en la industria farmacéutica, desglosado en los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar y analizar las nuevas aportaciones de esta *guideline* ICH Q12.
- Valorar la importancia de estas guías en la industria farmacéutica.
- Examinar y analizar la situación

actual de su inminente implementación, en un sistema de fabricación industrial de medicamentos, desde un punto de vista teórico.

- Determinar si es preciso desplegar más documentación para el Sistema de Garantía de Calidad estándar para un laboratorio fabricante.

- Establecer una posible predicción teórica en torno la implementación de la ICH Q12 en la Industria Farmacéutica a nivel europeo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para diseñar y desarrollar este trabajo, dando respuesta a los objetivos planteados anteriormente, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en diferentes portales web de organismos oficiales con el fin estudiar, analizar y reportar todo su contenido para su uso teórico.

Se ha hecho uso de fuentes primarias para recopilar todos estos datos como artículos científicos y webs de organismos oficiales tales como:

- ICH: se ha hecho uso de la página web del organismo oficial del que se ha extraído información actualizada sobre el estado de la ICH Q12, sus aportaciones y el contexto organizativo de este.

- EMA: organismo oficial en el que se han consultado los datos del Paso 5 de la ICH Q12 y su nota adicional asociada referente a su implementación en el marco europeo.

- Mendeley: gestor de la bibliografía y buscador de artículos asociados a la Q12.

- PubMed: motor de búsqueda presentado por el NCBI (National Center for Biotechnology Information) con acceso a bases de datos MedLine y gran variedad de revistas científicas.

- Scopus: base de datos bibliográficos que contiene resúmenes y citas para artículos de revistas académicas.

Además, se plantea una entrevista enfocada a los profesionales de la industria Farmacéutica para dar res-

puesta a cuestiones relacionadas sobre la posibilidad de implementar la nueva ICH Q12 en sus laboratorios a corto o largo plazo, si procede.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ICH Q12

La ICH Q12 corresponde a una novedad en las guías referentes a la calidad. Permite flexibilizar y gestionar los cambios químicos, de fabricación y de controles posteriores a la comercialización. Las siglas que conforman su denominación describen: el proyecto/asociación creadora (ICH), código según la categoría de la guía (Q = Quality) y el número 12 corresponde a la posición en la que se encuentra según orden de concepción del resto de guías de calidad.

Con esta guía se pretende, además, demostrar que, cuanto más conocimiento del producto y del proceso se disponga, existirá una comprensión mucho más precisa y exacta de los cambios a nivel de la química, de fabricación y de los controles (CMC) post-aprobación que precisa una solicitud de registro. Asimismo, esta guía propone la definición del nivel de categorías de notificación de dichos cambios y, por tanto, obtener una mayor comprensión en términos de riesgo en torno a la calidad del producto [7].

Con la llegada de esta nueva guía se pretende proporcionar un marco más flexible para facilitar la gestión de cambios a nivel de la química, de fabricación y de los controles (CMC) posteriores a la aprobación comercial. Esto se consigue gracias a que su aplicación deriva en una mayor predictibilidad y eficiencia de esta gestión a lo largo del ciclo de vida del producto. Con la aplicación efectiva de las herramientas y los facilitadores que se describen en la ICH Q12 se podrá gestionar eficazmente los cambios CMC dentro del Sistema de Calidad Farmacéutica, sin necesidad de una supervisión reguladora exhaustiva antes de su aplicación. Así pues, podría suponer una disminución de

solicitudes posteriores a la aprobación de la Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA), suponiendo una menor carga de trabajo para las autoridades reguladoras sin ir en detrimento de la calidad y eficacia del medicamento [8].

Adoptando esta *guideline* se pretende seguir promoviendo la mejora continua del sector farmacéutico, fortaleciendo su Sistema de Garantía de Calidad y ofreciendo un suministro fiable del producto a los pacientes que lo requieran. Asimismo, también pretende permitir a los reguladores, tanto los evaluadores como los inspectores, una mayor comprensión del Sistema de Calidad Farmacéutica (PQS) de las empresas de la industria farmacéutica relacionado con la gestión de los cambios CMC post-aprobación.

Esta nueva guía tiene el propósito de complementar las guías existentes de la Q8 a la Q11, y está conformada por la propia *guideline* principal junto unos anexos. De modo que, partiendo de otras guías de calidad anteriores a esta, como son la ICH Q8(R2), Q9, Q10 y Q11, se consiguen datos valiosos para la evaluación de los cambios CMC a lo largo del ciclo de vida del producto. Así pues, la ICH Q8(R2) y la Q11 se centran en las fases iniciales del ciclo de vida del producto (desarrollo, registro y lanzamiento del producto) y la ICH Q12 aborda la fase comercial, tal y como se describe en la ICH Q10, proporcionando enfoques flexibles en la gestión de los cambios CMC posteriores a la aprobación que previamente se han descrito en la ICH Q8(R2) y en la Q10 (Figura 3) [7].

Por lo que respecta a la ICH Q8, pretende servir de orientación sobre el contenido de la sección 3.2.P.2 (desarrollo farmacéutico) para los productos farmacéuticos definidos en el ámbito de aplicación del módulo 3 del CTD (tema M4 de la ICH). No es aplicable durante las etapas de investigación clínica del proceso de desarrollo farmacéutico. El anexo de esta guía, que proporciona una mayor aclaración

**FIGURA 3.** Contexto de la nueva ICH Q12 basada en las *guidelines* ICH Q8-Q11 (elaboración propia) – datos extraídos de [8]



de los conceptos, describe los principios de la calidad por diseño (QbD) [1].

La ICH Q9 describe la gestión del riesgo de la calidad, ofreciendo detalles limitados sobre las expectativas de la gestión del conocimiento. Establece un proceso formado por una secuencia de pasos que ayudan a la toma de decisiones y a una mayor comprensión de los posibles riesgos y sus impactos, donde se incluyen elementos como la identificación, la evaluación, la mitigación y la comunicación de los riesgos [9].

Uno de los componentes fundamentales del Sistema de Calidad de los productos es la gestión del cambio, tal y como se describe en la guía ICH Q10, que funciona a lo largo del ciclo de vida del producto. En esta guía, pues, se promueve la mejora continua en la fabricación y controles y, además, se permite una evaluación reguladora más eficiente, tanto por lo que respecta a la revisión como a la inspección. Se introducen los conceptos de gestión del riesgo para la calidad y la gestión del conocimiento como elemento que permite: lograr la realización del producto, mantener un estado de control y facilitar la mejora continua, proporcionando los medios para la toma de decisiones basadas en la ciencia y el riesgo en relación con la calidad del producto. No obstante, proporciona datos limitados sobre la gestión de cambios del Sistema de Calidad Farmacéutico [10].

En lo que concierne a la guía de calidad Q11, se abordan aspectos del desarrollo y fabricación relacionados con sustancias farmacológicas (definidos en las secciones de aplicación de la Q6A y Q6B, aunque también para otro tipo de productos previa consulta con las autoridades), así como orientación en relación a la información que se debe proporcionar en el módulo 3 del CTD, secciones 3.2.S.2.2-3.2.S.2.6 (ICH M4Q). Así pues, la ICH Q12 pretende alentar a los fabricantes a adoptar enfoques prospectivos para la mejora continua e innovación, progresando en la estrategia de control del producto y los procedimientos analíticos y empleando protocolos de gestión del cambio. Asimismo, también apoya la aplicación de tecnologías innovadoras, como la tecnología analítica de procesos (PAT) y la fabricación continua.

Por último, se difiere en la interpretación de los "compromisos reguladores" entre regiones, como podrían ser: el proceso de fabricación y controles y la forma en que los datos se relacionan con la notificación de cambios. Diferenciar entre los compromisos reguladores del dossier de los datos de desarrollo, de los lotes e información de las BPF o NCF, etc., evidencia la transparencia del intercambio de información por parte de la industria y permite a los evaluadores hacer una revisión inicial. Eso puede suponer una mayor aclaración de los requisitos de solicitud reguladora durante la fase de fabricación comercial

y el nivel de información y detalle adecuado para dar a las autoridades [10].

Los beneficios para la industria, autoridades reguladoras y pacientes que se prevé con el desarrollo e implementación de la ICH Q12 son:

- Armonización en relación con la gestión de los cambios CMC más eficiente, previsible y transparente a lo largo del ciclo de vida del producto.
- Facilitar la supervisión reguladora basada en el riesgo y optimización de recursos.
- Guía con herramientas y recursos armonizados útiles para la industria para garantizar la actualización y conformidad del dossier, así como para la gestión de cambios prospectivos.
- Enfatizar el uso de la estrategia de control como punto clave del compromiso regulador en el dossier, que se vincula con posibles futuros cambios y la mejora continua que puede influir en la disminución de la variabilidad del producto y un aumento de la eficacia de fabricación.
- Garantizar la fiabilidad y disponibilidad del suministro con una gestión estratégica de cambios post-

aprobación para mitigar la escasez de medicamentos.

### CRONOLOGÍA EN EL PROCESO DE DESARROLLO DE UNA GUIDELINE

El proceso de concepción y redacción de una *guideline* supone tiempo y recursos, tanto materiales como humanos. Para ello se siguen las actividades de armonización de la ICH, que se clasifican en 4 categorías en función de la actividad (Figura 4).

Cada actividad de armonización se inicia con un documento conceptual, un breve resumen de la propuesta. Dependiendo de la categoría de la actividad puede ser necesario un plan de negocio, que describe los costes y beneficios de la armonización del tema propuesto en el documento conceptual.

A continuación, se detalla particularmente cada actividad armonizada de la ICH [1, 2]:

#### a) Procedimiento formal de la ICH

Para la armonización de los nuevos temas de la ICH se sigue un procedimiento que se ilustra en la Figura 5.

- **Paso 1:** el EWG prepara un bo-

rrador consensuado del documento técnico, basado en los objetivos que se establecen en el documento conceptual. Cuando se alcanza el consenso sobre el borrador se firma una hoja de aprobación de expertos y se solicita a la asamblea su adopción en la etapa 2.

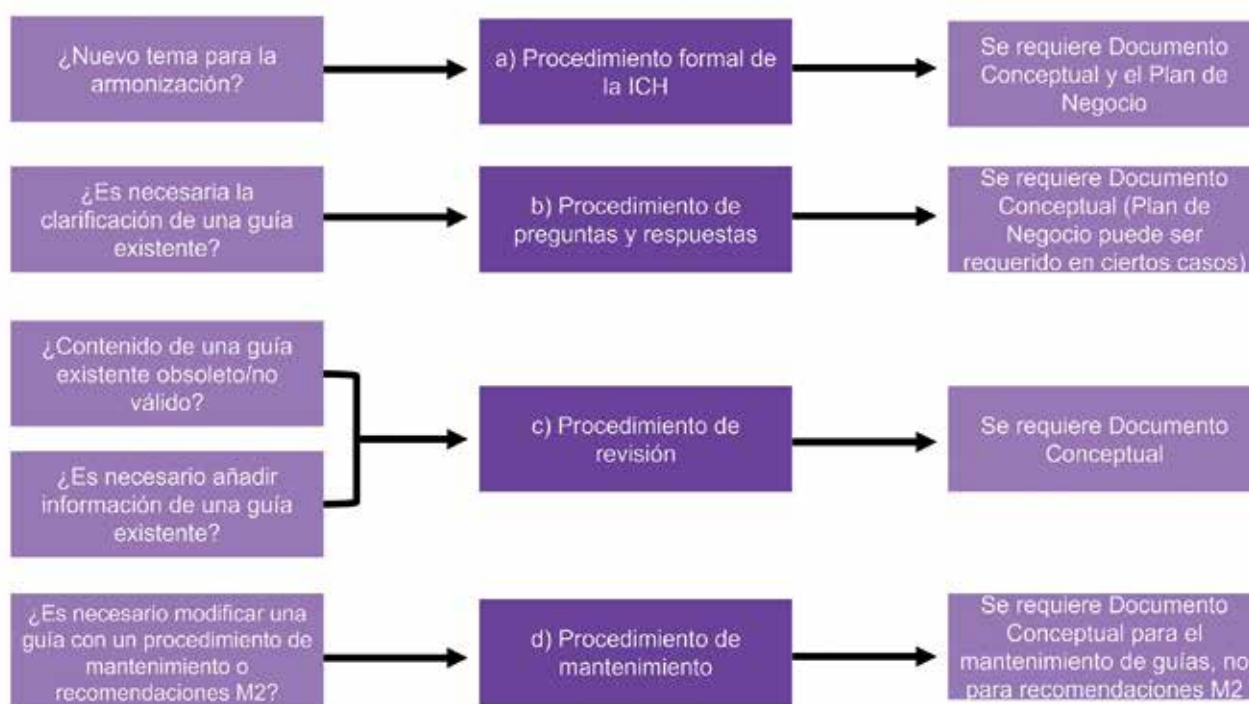
- **Paso 2:** los miembros de la asamblea aprueban el documento técnico consensuado, basado en el informe del EWG, en el que existe un consenso científico suficiente para pasar a la siguiente etapa.

El paso 2 finaliza con la aprobación del proyecto de *Guideline* por parte de los miembros reguladores, basándose en el documento técnico y tomando medidas que consideren oportunas para su desarrollo.

- **Paso 3:** esta etapa se desarrolla en tres fases distintas (consulta reguladora, debate y finalización del proyecto de *guideline*). Se amplían a continuación:

- Consulta reguladora regional: el consenso científico de la *guideline* anteriormente descrito es objeto de consulta reguladora en las regiones

FIGURA 4. Diagrama de flujo de las actividades de armonización de la ICH – adaptada de [1]



de la ICH. Además, las autoridades reguladoras y las asociaciones de la industria de otras regiones pueden comentar los proyectos de documentos de consulta enviando sus observaciones/comentarios a la Secretaría de la ICH.

- Discusión de los comentarios de la consulta regional: una vez se obtienen y recogen los comentarios del proceso de consulta, el EWG los aborda y llega a un consenso denominado Proyecto de *Guideline* de Expertos de la Etapa 3.

- Finalización del proyecto de *Guideline* de Expertos de la Etapa 3: si se alcanza un consenso entre expertos, tras los resultados de la consulta, sobre una versión revisada del proyecto de *Guideline* de la etapa 2b, el proyecto de *Guideline* de la etapa 3, firmado por los expertos, es enviado a los miembros reguladores de la ICH. Finalmente, se hace llegar a los miembros reguladores de la asamblea la solicitud para iniciar la etapa 4 del proceso.

- **Paso 4:** los miembros reguladores de la asamblea, tras confirmar suficiente consenso sobre el proyecto de *Guideline*, adoptan la guía armonizada como documento final de esta etapa.

- **Paso 5:** implementación/aplicación, por parte de los miembros reguladores de la ICH, según los procedimientos regionales/nacionales que se aplican al resto de *guidelines* y requisitos regulatorios regionales.

#### **b) Procedimiento de preguntas y respuestas**

Se valora este procedimiento en caso de requerir de orientación complementaria o clarificaciones para la interpretación de *guidelines* y poder asegurar una aplicación adecuada de estas. Para ello, estas orientaciones se ejecutan en formato preguntas y respuestas. Las cuestiones son planteadas por las partes interesadas desarrollando preguntas modelo con sus respuestas estándares.

Una vez la asamblea aprueba el

**FIGURA 5.** Pasos de la ICH en el proceso de desarrollo de una nueva *guideline* – adaptada de [2]



documento conceptual, da comienzo este procedimiento. En caso de actividades de implementación significativas, se puede considerar la necesidad de acompañar el Documento Conceptual con un Plan de Negocio. Además, se establece un IWG cuyo objetivo es alcanzar un consenso sobre un proyecto de preguntas y respuestas y recomendar a la Asamblea, basándose en el nivel de información extraída de las respuestas, sobre si el documento debe ser considerado como proyecto de documento de la etapa 2b publicado para su consulta o bien un documento definitivo de la etapa 4, sin requerir consulta. En base a esta última decisión, el documento sigue el recorrido habitual de un documento de etapa 2/etapa 4, tal y como se describe en el procedimiento formal de la ICH.

#### **c) Procedimiento de revisión**

Esta actividad es aplicada cuando el contenido tanto técnico como científico de una *guideline* de la ICH ya no es válida, no se encuentra actualizada o es necesario incorporar nuevos datos sin ser necesario la modificación de la existente. En este último caso, la información adicional puede ser en forma de anexo o adenda.

Este procedimiento es prácticamente análogo al procedimiento formal de la ICH anteriormente descrito pero su resultado es una versión revisada de la guía existente.

Una vez la asamblea aprueba el

documento conceptual, da comienzo este procedimiento. En este caso no es necesario acompañar el documento conceptual con un plan de negocio. Asimismo, se establece un EWG.

La primera revisión de la *guideline* es designada con la denominación habitual de ésta junto con el código R1. Si precisa de más de una revisión, el documento se denomina R2, R3, R4, etc., respectivamente en función de cada nueva revisión. En la etapa 4, aquellas *guidelines* en las que se ha añadido información adicional anexada, estos anexos se mantendrán en la *guideline* existente, dando lugar a una *guideline* revisada.

#### **d) Procedimiento de mantenimiento**

Es necesario realizar un mantenimiento en caso de que el contenido científico-técnico esté obsoleto o ya no sea válido, incluso si es necesario incorporar datos nuevos.

Para conocer los procedimientos de mantenimiento disponibles se pueden consultar en los Procedimientos Operativos Estándar (SOP) para grupos de trabajo de la ICH.

Actualmente se aplica el procedimiento de mantenimiento en los cambios de las *guidelines* Q3C, Q3D, M7, Q4B (anexos), S5 (anexos 1 y 2) y las recomendaciones M2.

#### **CRONOLOGÍA PARTICULAR DE IMPLANTACIÓN DE LA ICH Q12**

Como tema de la ICH innovador para su armonización se ha seguido el pro-



cedimiento formal de la ICH, derivando a un documento conceptual y un plan de negocio.

La adopción del tema, mediante la aprobación del comité directivo de la ICH para el desarrollo del documento conceptual, fue en junio del 2014. El documento conceptual final y el plan de negocio final datan del 31 de julio del 2014. La Q12 fue aprobada por el comité directivo como nuevo tema de la ICH el 9 de septiembre de 2014 [10].

El 16 de noviembre del 2017 fue aprobada por la asamblea en el paso 2 y se puso a disposición para su consulta pública (paso 3). En diciembre del 2018 se finaliza la consulta y debate (fecha límite para los comentarios de las partes interesadas, obteniendo un proyecto de *guideline*) [8, 11].

Los miembros reguladores de la asamblea adoptaron la ICH Q12 en el paso 4, documento datado del 20 de noviembre del 2019 [7].

No ha sido hasta el 4 de marzo de 2020 que esta guía ha sido aprobada para iniciarse en el paso 5, la etapa final, trabajando para su implementación tanto en regiones ICH como las que no lo son [8].

#### DOCUMENTO CONCEPTUAL FINAL

Este documento, aprobado por el comité directivo de la ICH, está formado por distintos apartados [5,10]:

- Tipo de acción de armonización propuesta: se describe el propósito de aplicación de la ICH Q12 y su alcance, anteriormente descritos.
- Exposición del problema percibido: se ha detectado una carencia de un enfoque armonizado con referencia a la gestión del ciclo de vida de un producto. Aunque se adopte un enfoque científico basado en el riesgo con el fin de evaluar los cambios a lo largo del ciclo de vida, concepto descrito en las ICH Q8, Q9, Q10 y Q11, se evidencian lagunas que limitan la plena realización de los beneficios de estas guías, ya que no se ha logrado la flexibilidad operativa prevista tras su aprobación.

Los esfuerzos han sido centrados en las primeras etapas de vida de un producto, desde su desarrollo hasta su lanzamiento. De estas lagunas detectadas en fase de fabricación comercial nace la necesidad de ser llenadas con un enfoque similar para sacar partido de las aportaciones de las guías de calidad de la Q8 a la Q11. Estas lagunas pueden ser debidas a: una falta de alineamiento que puede derivar a una confusión sobre qué información y nivel de detalle del dossier se requiere y el impacto que tiene en la gestión de cambios y la presentación de una solicitud de regulación, así como una falta de armonización de los enfoques que conciernen a aspectos técnicos y reguladores de la gestión del ciclo de vida pueden impedir la mejora continua e innovación dentro del sector, la garantía de calidad continua y el suministro de productos de alta calidad. Además, si se suma la falta de gestión prospectiva de cambios post-aprobación, y más si existe un conocimiento mayor del producto y de los procesos, supone la pérdida del potencial de esta estrategia.

- Cuestiones pendientes de resolver. Como pieza fundamental de un sistema de calidad, como se describe en la ICH Q10, la gestión del cambio permite una evaluación reguladora eficiente, tanto en la revisión como en la inspección, a lo largo de la vida del producto:

#### Dossier normativo

- Estudiar un enfoque armonizado de compromisos reguladores para ser incluidos en la guía, para dar vía libre a cambios posteriores a la aprobación facilitando la mejora continua y fomentando el uso de tecnologías más punteras.
- Establecer y delimitar el nivel de detalle e información que se requiere para la evaluación e inspección reguladora en el dossier con el propósito de proporcionar un sistema de gestión de cambios post-aprobación más habilitante.

#### Aspectos del sistema de calidad farmacéutica (ICH Q10)

- Establecer criterios para un sistema armonizado de gestión del cambio basado en el riesgo y el conocimiento (del producto, del proceso y/o de la clínica), de manera que se evalúe el impacto del cambio respecto la calidad y, en su caso, en la seguridad y eficacia del producto.
- Reforzar la necesidad de un sistema de gestión del conocimiento que proporcione continuamente datos sobre el producto y el proceso a lo largo de su ciclo vida.

#### Planes y protocolos de gestión de cambios post-aprobación

- Introducir el concepto de un plan de gestión posterior a la aprobación que sirva para la identificación proactiva de cambios post-aprobación y el mecanismo a seguir para la presentación y evaluación de estos cambios por parte de las autoridades reguladoras (evaluadores e inspectores).
- Establecer criterios, basados en un enfoque proactivo armonizado, para los protocolos de gestión de cambios post-aprobación que puedan ser adoptados por las regiones de la ICH, relacionados con el ciclo de vida de un producto.
- Fomentar e implementar el desarrollo de productos y estrategias de control (QbD) que supongan oportunidades científicas basadas en el riesgo destinados a los planes de gestión de cambios post-aprobación.

- Antecedentes de la propuesta: en el año 2003, durante la reunión en Bruselas de la ICH, todas las partes interesadas, junto con los observadores de la ICH, elaboraron una declaración de visión consensuada sobre la calidad. Esta visión de calidad corresponde a "Desarrollar un sistema armonizado de calidad farmacéutica aplicable a lo largo del ciclo de vida del producto haciendo énfasis a un enfoque integrado de la gestión de riesgos y la ciencia" [9].

Para lograr esta visión, garantizar

la calidad y el suministro fiable a los pacientes de los productos se desarrollaron las guías de calidad de la Q8 a la Q11. No obstante, siguen existiendo desafíos que son necesarios mejorar: ejecución y comunicación de evaluaciones científicas y basadas en el riesgo que permiten la gestión del ciclo de vida del producto, sobre todo en lo que respecta a la fase de fabricación comercial del ciclo de vida.

- Tipo de grupo de trabajo de expertos y recursos: se requiere un EWG, formado por un máximo de 3 personas, con experiencia en sistemas de calidad, desarrollo farmacéutico y fabricación de productos químicos, biológicos y biotecnológicos. Este grupo de expertos son nombrados por los miembros y observadores de la ICH y deben figurar evaluadores e inspectores.

- Calendario: resumido en el apartado de cronología particular de la ICH Q12.

#### PLAN DE NEGOCIO FINAL

El impacto financiero predominante de esta guía, tanto para la industria como para las autoridades reguladoras, es la reducción de costes. Esta reducción podría variar entre las diferentes autoridades competentes y entre empresas.

Este documento está formado por distintos apartados [12]:

1) La temática y sus costes: los recursos o costes de aplicación, de cambios post-aprobación, sociales/sanitarios y financieros para las partes interesadas asociadas a la “no acción” o sin el desarrollo de estas guías se prevé que se mantengan en los niveles actuales e, incluso, aumenten. Esto es fruto de que los procesos sigan siendo menos eficientes y los problemas relacionados, en torno a la calidad, no se resuelvan adecuadamente, llegando a afectar al suministro y disponibilidad del producto, produciendo cierto riesgo de escasez de medicamentos, en algunos casos.

2) Planificación: a parte de todos los

beneficios que trae consigo la ICH Q12 anteriormente descritos, serían necesarios recursos, tanto humanos como financieros, para su total y correcta implementación. Se prevé que el plazo de elaboración de la guía hasta el paso 2 sería de 18 meses. La realidad fue que hasta el segundo trimestre de 2016 no se llegó a este punto.

3) Impactos del proyecto: los beneficios probables (sociales, sanitarios y financieros) se detallan en el apartado de la ICH Q12 de este trabajo. Desde el punto de vista normativo esta guía no pretende introducir nuevos requisitos que precisen cambios en la normativa de las regiones, aunque la realidad normativa europea contempla una revisión. En las tres regiones de la ICH existen diferencias en los mecanismos para la revisión reguladora de cambios y la relación entre la información del dossier con los requisitos de notificación. Sin embargo, la guía pretende ofrecer el uso de las herramientas reguladoras pertinentes descritas en ella en cada una de las regiones.

4) Evaluación Post-Hoc: la aplicación de esta guía para la industria farmacéutica supondrá una mejora en torno a la calidad, aunque la evaluación cuantitativa del impacto potencial es complicada debido a la gran variedad de enfoques que pueden adoptar las partes interesadas. En un estudio realizado en todo el sector se reflejó que la mejora continua supone uno de los principales factores que impulsan la excelencia en términos de calidad.

En particular, la UE prevé que su aplicación podría aumentar el uso de los PACMP. Por lo tanto, se daría lugar a más variaciones/modificaciones de tipo IA o IB que de tipo II, que se detallarán más adelante en este trabajo. Asimismo, aunque su medición sea complicada, se podría reducir la escasez de medicamentos y aumentar la eficacia de fabricación.

#### CONSULTA REGULADORA, DEBATE Y FINALIZACIÓN DEL PROYECTO DE GUÍA ICH Q12

Como parte del procedimiento formal de la ICH sobre la nueva ICH

Q12 se hizo uso de las herramientas del paso 3, realizado por las partes interesadas. Estas, ya bien sean organizaciones o particulares, comparten un feedback de los datos descritos de la guía, abriendo debates en distintos apartados y añadiendo comentarios complementarios, sugerencias generales o específicas e, incluso, anexos. En el final de esta etapa se obtiene un proyecto de guía, que debe seguir los siguientes pasos 4 y 5 [13].

Los resultados de la consulta pública se pueden resumir en los siguientes puntos [14]:

a) Eliminación de términos: “implícito” y “explícito” en torno a las EC y “parámetro clave del proceso o KPP”.

b) Revisión textual para una mejor explicación de los conceptos “parámetro crítico del proceso” y la identificación de las EC para los procesos de fabricación.

c) Revisión de la descripción de la identificación de las EC para métodos analíticos y proporcionar ejemplos ilustrativos.

d) Revisión del contenido del documento PLCM y consenso sobre la localización recomendada dentro del CTD.

e) Revisiones y aclaraciones para el uso de herramientas descritas para *master files*.

Dada la extensa participación y comentarios recibidos por el EWG durante el período de comentarios públicos, como más adelante se detallará, se observó una elevada demanda para el desarrollo de materiales de formación para abordar los desafíos que lleva consigo la adecuada implementación de la ICH Q12.

#### Notas

Este artículo corresponde a un resumen del Trabajo Fin de Grado curso 2020/21 presentado por Laura Monsonís en julio de 2021 y tutorizado por Encarna García Montoya.

#### Agradecimientos

Las autoras agradecen la colaboración a los técnicos entrevistados sobre la aplicación de la ICH Q12, respetando su deseo de confidencialidad al respecto. 