




ICH Q12: innovadora y controvertida (parte 2)

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 ha publicado en dos partes. En la primera se revisó el marco conceptual de las ICH y más concretamente  la ICH Q12. En esta segunda, y última, se revisan 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 has been published in two parts. In the first, the conceptual framework of the ICH and more specifically of the ICH Q12 was reviewed. In this second, and last, the regulatory and enabling tools of the ICH Q12 are 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 more information and training on it is necessary at this time for its effective application.

KEYWORDS: Pharmaceutical quality, Continuous improvement, Safety

HERRAMIENTAS REGULADORAS Y HABILITADORAS DE LA ICH Q12

El análisis de las nuevas aportaciones de la ICH, objeto de estudio principal de este trabajo de final de grado, se detalla a continuación. Su uso armonizado pretende mejorar la gestión de los cambios post-aprobación, ofreciendo transparencia entre la industria y los reguladores y reforzando la necesidad de apostar por la mejora continua. Para ello dividiremos este apartado en las siete herramientas reguladoras descritas:

1. CATEGORIZACIÓN DE LOS CAMBIOS CMC POST-APROBACIÓN

Se entiende esta herramienta como delineadora de un marco que abarca una agrupación bien caracterizada basada en el riesgo para el tipo de comunicación/notificación que se espera del titular de la autorización de comercialización (MAH) con la correspondiente autoridad reguladora en relación con los cambios CMC posteriores a la aprobación. Estos cambios pueden variar de bajo a alto riesgo potencial de tener un efecto adverso con respecto a la calidad, seguridad y eficacia de un producto. El tipo de comunicación esperada por el MAH a su respectiva autoridad reguladora podría ser:

- Aprobación previa: engloba todos los cambios que supongan suficiente riesgo como para necesitar de la revisión y posterior aprobación de reguladores antes de su implementación. El MAH debe solicitar esta comunicación mediante una solicitud reguladora convenientemente detallada.

- Notificación: para todos aquellos cambios que supongan un riesgo moderado o bajo, no necesitan de aprobación previa y, habitualmente, requieren de menor número de datos como soporte del cambio. Estos cambios se comunican a la autoridad mediante una notificación formal dentro de un período establecido, que pueden presentar antes o después de su aplicación, según sean las

Las EC son información legalmente vinculante consideradas necesarias para poder garantizar la calidad de un producto

condiciones regionales. No obstante, puede que algunos cambios con riesgo moderado precisen de aprobación previa.

La categoría de comunicación reguladora, los requisitos de documentación y/o información de soporte y el plazo para llevar a cabo la evaluación son proporcionales al riesgo potencial asociado, que sigue los enfoques de gestión de riesgos descrita por la ICH Q9. Por lo tanto, en función del riesgo potencial podría ser necesaria una inspección [8,9,13].


Todos aquellos cambios que no requieran ser comunicados a las autoridades reguladoras se gestionarán y registrarán en el PQS, pero pueden ser verificados en inspecciones rutinarias de las autoridades reguladoras [8,14].

2. CONDICIONES ESTABLECIDAS (EC)

El concepto de EC se define como aquellos elementos que garantizan la calidad del producto y requieren de una notificación a las autoridades, si se modifican. Esta herramienta pretende mejorar la comprensión entre el MAH y las autoridades reguladoras regionales. Es necesario, por tanto, identificar estas EC, diferenciándolas de la información de soporte asociada a esta que no implicaría una notificación reguladora, en caso de modificación. Existen diferentes factores que ayudan a definir e identificar las CE:

- Comprensión y conocimiento del producto y el proceso.
- Caracterización.
- Enfoque de desarrollo de la empresa.
- Riesgo potencial para la calidad del producto.

Una vez identificadas las EC, la categoría de notificación asociada y los elementos que no son EC, se debe realizar una justificación adecuada para apoyar esta relación.

Las EC son información legalmente vinculante  consideradas necesarias para poder garantizar la calidad de un producto. Es por eso por lo que, cualquier cambio al respecto, precisará de una notificación a la autoridad correspondiente.

Las EC no deben confundirse con los compromisos regulatorios CMC realizados por el MAH en el que proporciona información a la reguladora en la MAA. Así pues, las EC se deben tener en cuenta si varían post-comercialización, en cambio, los compromisos CMC son previos a la comercialización [2,7].

Aún más, se detalla el contexto para trabajar y definir las EC en los procesos de fabricación y los procedimientos analíticos:

- Proceso de fabricación

Comprende las operaciones unitarias y su secuencia, entradas y salidas necesarias para garantizar la calidad del producto y todos aquellos parámetros de proceso, críticos o no, que no puedan ser excluidos de un impacto sobre la calidad del producto que deberán ser identificados como EC. Se tiene en cuenta la estrategia global de control. Su identificación se basa en una evaluación inicial del riesgo, conocimientos previos, aplicar los conocimientos adquiridos a lo largo de los estudios realizados y una evaluación para determinar el posible nivel de impacto que un parámetro del proceso pueda tener en la calidad, considerando la gravedad del daño y que los rangos estudiados

tienen en cuenta la variabilidad que se espera de la EC (Figura 6).

Para identificar las EC para procesos de fabricación, se distinguen distintos enfoques en función del grado de conocimiento, que pueden usarse solos o combinados:

- Enfoques basados en parámetros:
 - Enfoque mínimo: con comprensión limitada de las entradas (parámetros de proceso y atributos de materiales) y atributos de calidad resultantes (salidas, incluyendo las pruebas durante el proceso), con un mayor número de entradas.
 - Enfoque mejorado: con mayor comprensión de la relación entre entradas y salidas, junto la estrategia de control se puede conducir a la identificación de EC focalizadas en las entradas, pero también en las salidas, según proceda.
- Enfoques basados en el rendimiento: la identificación de las EC se centra, principalmente, en el control de resultados del proceso (respuestas, mediciones, atributos resultantes, etc.) en lugar de las entradas. Este enfoque se puede usar gracias a los conocimientos adquiridos mediante

un enfoque mejorado, un entorno rico de datos y una estrategia de control mejorada (PAT).

- Procedimientos analíticos

Comprende elementos que garantizan el rendimiento del procedimiento. En función del grado de comprensión de la relación entre los parámetros del método y su rendimiento, la complejidad del método usado y la estrategia de control variará la extensión de las EC y las categorías de notificación asociadas.

Se pueden usar distintos enfoques para la identificación de las EC, parecido a los del proceso de fabricación:

- En estudios de desarrollo más limitados, se trabaja con una ventana operativa más estrecha con el objetivo de asegurar el rendimiento del método. Así pues, las EC pueden ser más amplias con condiciones fijas y/o estrictas.
- Con una mayor comprensión, se trabaja con una ventana operativa más amplia que garantiza el rendimiento del método, donde las EC pueden tener rangos aceptables de los parámetros del método, en lugar de puntos de ajuste.

Esta guía incluye, además, orientaciones en torno la gestión de las revisiones de las condiciones establecidas, ya que puede ser necesario cambiar las EC aprobadas como resultado del conocimiento adquirido durante el ciclo de vida del producto. Esta justificación de cambio de EC se puede hacer mediante la solicitud reguladora adecuada, presentando un PACMP o con el uso de un compromiso regulatorio.

En el apéndice 1 de la ICH Q12 se encuentra un resumen de las secciones del CTD que contienen EC.

3. PROTOCOLO DE GESTIÓN DE CAMBIOS POST-APROBACIÓN (PACMP)

Esta herramienta permite prever los datos y estudios requeridos para dar soporte a un cambio CMC y el tipo de solicitud reguladora, basada en un acuerdo previo entre MAH y autoridad reguladora, de modo que se puede planificar futuros cambios en las EC con predictibilidad y eficiencia, acorde con la complejidad del cambio. Puede, también, abordar uno o más cambios para un solo producto, o bien, hasta uno o más cambios para múltiples productos.

Se puede presentar con la MAA original o post-aprobación como un suplemento.

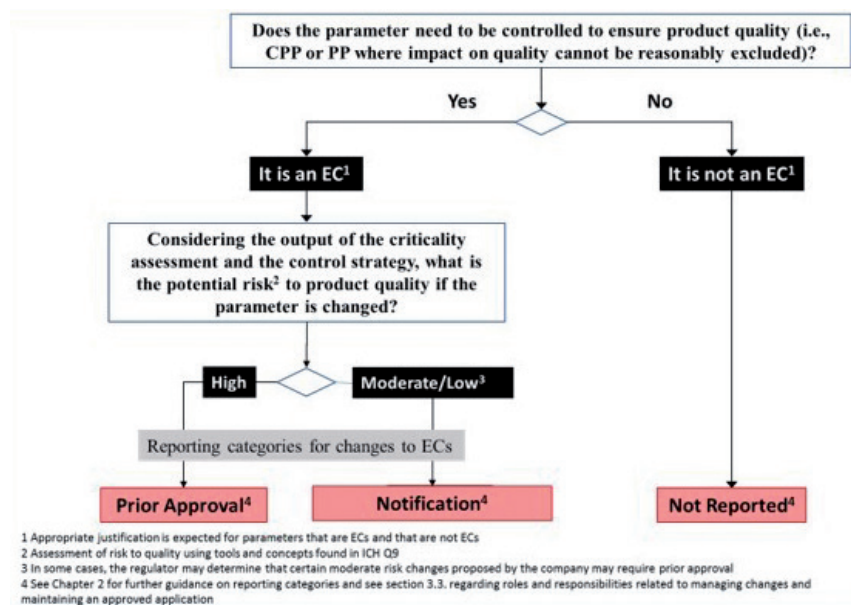
Su localización en el CTD es en el módulo 3.2.R, aunque en algunas regiones se puede encontrar en el módulo 1.

Además, el PACMP ofrece la posibilidad de reducir la categoría de notificación al aplicar los cambios y/o un período de revisión más corto en comparación con un procedimiento de cambio similar sin un PACMP aprobado [7,15].

4. DOCUMENTO DE GESTIÓN DEL CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO (PLCM)

El documento de PLCM sirve como repositorio central para las EC y sus categorías de notificación asociadas para los cambios realizados a las EC. Esta herramienta, además, proporciona una gestión de la fase comercial del

FIGURA 6. Árbol de decisión para identificar EC y sus categorías de notificación asociadas para parámetros del proceso de fabricación – extraída de [8]



ciclo de vida del producto, donde se incluyen los compromisos CMC y el PACMP post-aprobación pertinentes. Estos compromisos CMC post-aprobación hacen referencia a la responsabilidad y acuerdo que debe mantener el MAH para realizar actividades CMC específicas que serán implementadas a lo largo de la fase comercial.

El uso de esta herramienta fomenta la planificación prospectiva por parte del MAH, facilita la evaluación e inspección regulatoria, evidencia el beneficio de la transparencia y da paso a la mejora continua.

Su presentación es en la MAA original como documento PLCM inicial o como un suplemento para productos comercializados cuando son definidas las EC. Para los cambios CMC post-aprobación este documento se debe mantener actualizado para ser presentado, hacer revisiones periódicas de este y el MAH debe seguir los requerimientos regionales.

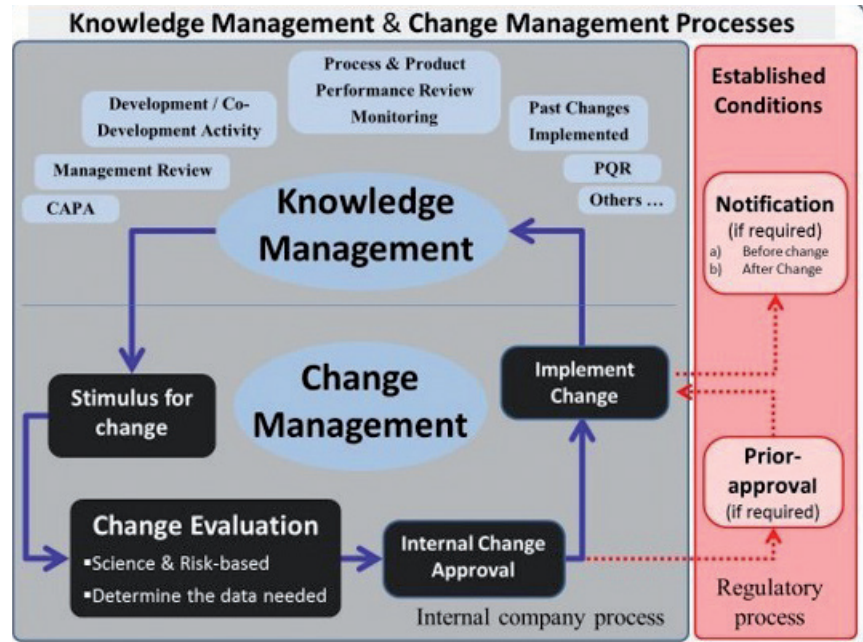
Su ubicación en el CTD es el módulo 3.2.R, pero en algunas regiones se encuentra en el módulo 1. Es recomendado, no obligatorio, su uso en formato tabular [2, 7].

5. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA (PQS) Y GESTIÓN DEL CAMBIO

Contar con un PQS eficaz, como describe la ICH Q10, y el cumplimiento de las BPF regionales permiten sacar el máximo provecho de esta innovadora guía, sin exigir una inspección específica que evalúe su estado. Para ello, la gestión de cambios de fabricación a lo largo de la cadena de suministro es imprescindible para un sistema de gestión del cambio eficaz y sólida, tanto en uno como en múltiples centros (subcontratados o no) que participen en la fabricación de un producto farmacéutico.

En el caso de que un centro de fabricación tenga deficiencias, sin requerir de una acción reguladora, pero, sin embargo, puede tener un impacto en la eficacia de la gestión del cambio, puede dar lugar a restricciones del uso de la flexibilidad ope-

FIGURA 7. Relación entre la gestión del conocimiento y la gestión del cambio – extraída de [8]



rativa de esta guía. Por eso se recalca la importancia de la comunicación bilateral, tanto por parte del MAH a las autoridades reguladoras, como del MAH a la cadena de fabricación, y viceversa (Figura 7).

En el apéndice 2 de esta guía, basado en los principios de la ICH Q10, se describe el PQS para su uso práctico en el contexto conceptual de la ICH Q12.

6. RELACIÓN ENTRE LA EVALUACIÓN REGULADORA Y LA INSPECCIÓN

La ICH Q12 proporciona una descripción de las funciones complementarias, sin que varíen, entre los evaluadores y los inspectores en la regulación y supervisión de los cambios CMC post-aprobación para la correcta gestión del ciclo de vida de un producto. Fomentar una comunicación ágil entre las dos partes facilita el uso de las herramientas descritas y proporcionadas por esta guía, aunque sean de distintas regiones, ya que se hace uso de los acuerdos bilaterales/multilaterales adecuados.

7. ENFOQUES

Con el fin de proporcionar valor aña-

dido a esta innovadora guía, en esta se describen distintas estrategias con enfoques estructurados para los cambios frecuentes de la CMC post-aprobación y, también, enfoques de datos de estabilidad que dan soporte a la evaluación de los cambios CMC.

Enfoques estructurados para los cambios CMC post-aprobación frecuentes

Para aquellos productos donde su MAA no implicó la identificación de EC, con sus respectivas categorías de notificación asociadas, se describe un enfoque estratégico y estructurado, incluyendo un debate sobre los requisitos de información para los cambios CMC (datos que deben generarse y criterios que se deben cumplir). Este enfoque es aplicable cuando el proceso de gestión de cambios del PQS es eficaz, se cumplen con las BPF regionales e incorpora un sistema de gestión de riesgos apropiado (siguiendo la ICH Q9).

Si este enfoque se sigue correctamente y cumple los criterios, el cambio podrá realizarse con una notificación inmediata o una notificación post-implementación, según

proceda. Además, en el anexo II se ejemplifica un enfoque estructurado para cambios en los procedimientos analíticos para productos comercializados [7,14].

Enfoques de datos de estabilidad para dar soporte a la evaluación de cambios CMC

Para la notificación a la autoridad reguladora de un cambio CMC post-aprobación es necesario proporcionar datos de estabilidad, para dar soporte a este cambio basado en la ciencia y el riesgo. El diseño de los estudios de estabilidad se fundamenta en el conocimiento y experiencia adquiridos desde su autorización.

Además, junto a la guía ICH Q12 principal, se adjuntan los siguientes apéndices y anexos:

Apéndices

- Apéndice 1: trata las secciones del CTD que contienen EC.
- Apéndice 2: trata de los principios de la gestión del cambio (principios de la ICH Q10).

Anexos

- Anexo I: proporciona ejemplos ilustrativos para la identificación de EC para el proceso de fabricación de productos químicos, biológicos y para procedimientos analíticos. También ofrece ejemplos de PACMP y del documento PLCM.
- Anexo II: plantea un enfoque es-

tructurado de los cambios de los procedimientos analíticos.

Las herramientas aportadas por la ICH Q12 se resumen visualmente como una navaja multiusos (Figura 8).

Todas juntas permiten una gestión eficaz y sofisticada para los cambios CMC post-aprobación.

ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA ICH Q12 – ALCANCE E IMPLEMENTACIÓN EN LA UE

El ámbito de aplicación de esta guideline es para las sustancias farmacéuticas y productos, tanto químicos, biotecnológicos como biológicos, que requieran de una autorización de comercialización. Asimismo, se aplicará para esos productos fruto de la combinación de medicamentos y dispositivos que correspondan a la definición de producto farmacéutico o biológico. No se incluye los cambios necesarios para cumplir monografías de la Farmacopea. No obstante, cada autoridad reguladora regional decidirá si los medicamentos EFG, es decir, los genéricos, se deben incluir en el ámbito de aplicación de la ICH Q12 [7,10].

Actualmente esta guía se encuentra en el Paso 5 del Procedimiento Formal de la ICH, anteriormente descrito. Esto supone que el IWG ha trabajado para la confección del Documento Conceptual y un Plan de Trabajo. El Plan de Trabajo se detalla

más adelante, en el apartado Timeframes – Deadlines de este trabajo [8,16,17].

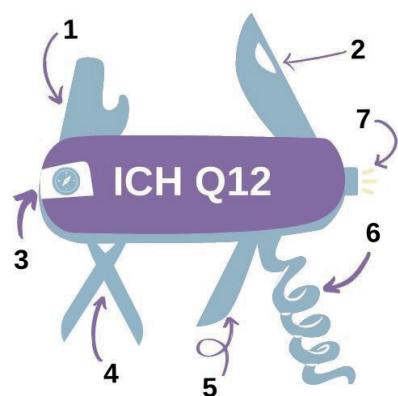
En el Documento Conceptual del IWG se describe:

- Tipo de acción propuesta: se establece el IWG para confeccionar un programa de formación y materiales asociados completos con el fin de facilitar la interpretación de la ICH Q12 en regiones ICH y no ICH.

- Exposición del problema percibido: para la obtención completa de los beneficios y aportaciones de la Q12 se debe establecer una implementación alineada de manera global. Para ello se debe tener en cuenta las consideraciones regulatoras regionales marcadas por el marco legal vigente, ya que de ello depende el alcance y aplicación de la nueva guía. A parte de las guías de las que se basa la ICH Q12, como son la Q8(R2), Q9, Q10 y Q11, hay otras guías más recientes, como la ICH Q3D referente a las impurezas elementales y sus exposiciones diarias permitidas asociadas (PDE), que se aprovechó para la elaboración de materiales de formación para su correcta aplicación [18].
- Cuestiones pendientes de resolver: con el objetivo de desarrollar el programa de formación se deben abordar las actividades y resultados. Estos se listan a continuación:

- Visión general de las secciones de la guía.
- Estudio de casos prácticos que sirvan de ejemplo de aplicación de la ICH Q12 en distintos tipos de productos (productos farmacéuticos químicos, biológicos, vacunas, productos fruto de la combinación de fármacos y dispositivos, etc.).
- Apoyo de expertos para el despliegue del programa de formación a través de talleres o preparación de sesiones abiertas a todas las regiones, tanto para la industria como para los reguladores.
- Constante actualización de materiales de formación que reflejen las

FIGURA 8. Representación visual de las herramientas descritas en la ICH Q12 (elaboración propia) – datos extraídos de [8]



1. Categorización de los cambios CMC post-aprobación
2. Condiciones establecidas (EC)
3. PACMP
4. Documento PLCM
5. PQS y gestión del cambio
6. Relación entre evaluación reguladora e inspección
7. Enfoques

experiencias adquiridas por los distintos grupos de la ICH a partir de actividades de aplicación en curso.

- Antecedentes de la propuesta: dado que la guía proporciona un marco y ejemplos limitados para toda la gama de productos en los que se puede aplicar la Q12, se insta por el desarrollo de un programa de formación exhaustivo junto documentación de apoyo para garantizar la adecuada interpretación de las herramientas que se derivan de esta y un eficaz uso por las partes interesadas, evitando, en todo momento, posibles ambigüedades.

- Tipo de EWG recomendado: se aconseja que, dada la gran experiencia de los actuales miembros del EWG, los miembros del IWG sean los mismos del grupo de expertos de la Q12. El trabajo se llevará a cabo por la redacción del programa de formación por parte de un subgrupo del IWG con la continua supervisión, discusión y debate de los miembros del IWG vía correo electrónico y teleconferencias. El alcance de las actividades del grupo de trabajo justifica la experiencia en estos campos:

- Productos derivados de la biotecnología.
 - Genéricos.
 - Buenas prácticas de fabricación (BPF).
 - Nuevas formas farmacéuticas.
 - Moléculas pequeñas/nuevas entidades químicas.
 - Vacunas.
 - Productos combinados con medicamentos.

- Tempos: el calendario propuesto en el Documento Conceptual difiere relativamente de la realidad, seguramente debido a la situación pandémica de la COVID-19. Es por eso por lo que la finalización de los materiales de formación no ocurrió en noviembre del 2020, sino que se prevé que

hasta finales de mayo del 2021 no se alcanzará esta etapa [17].

El estado actual de implementación de la ICH Q12 en Europa es en proceso de implementación, es decir, esta guía ha alcanzado un hito específico. Este proceso está supervisado por la agencia reguladora y su progreso se reporta al Comité de Gestión/Asamblea periódicamente [19].

Se puede partir de diferentes puntos cuando una guía está en proceso de aplicación:

- a) No existe ninguna guía nacional/regional. La guía ICH define nuevos requisitos.
- b) Una guía nacional/regional está en proceso de elaboración.
- c) Existe una guía nacional/regional que es modificada o reemplazada para su mejor ajuste a la guía ICH.

Existen, además, procesos genéricos para guías, tanto electrónicas como no electrónicas, indicando las etapas que deben proseguir (Tabla 4).

Se comprueba que prácticamente en todas las regiones listadas están en proceso de aplicación de la ICH Q12. No obstante, la región turca aún no ha iniciado el proceso de implementación. Esto se puede deber a dos posibles razones:

1. No existe ninguna guía.

2. Una guía nacional/regional se desvía de la ICH Q12 o existe una guía nacional/regional pero el proceso de reemplazamiento o modificación para su alineación con la guía no se ha iniciado.

Dado el estado actual de la implementación de la ICH Q12 en la Unión Europea, paralelamente al documento actualizado del Paso 5 de esta guía, se publica una nota de implementación de esta que informa en relación con la implementación en Europa.

En esta nota explicativa se describe la situación de la ICH Q12 respecto al marco legal europeo. Así pues, algunos de los principios descritos en la nueva guía han sido inspirados en el actual marco legal de la UE sobre las variaciones. No obstante, entre la flexibilidad operativa en los cambios post-aprobación que aporta la ICH Q12 y el marco legal europeo existen diferencias conceptuales. En consecuencia, esto puede repercutir en la manera en que se aplique la plena operatividad de la guía en terreno europeo [20].

Cabe mencionar que existe un nivel de flexibilidad distinto en función de las regiones y sus respectivos marcos

TABLA 4.		
ESTADO MUNDIAL DE LA IMPLEMENTACIÓN ICH Q12 – TABLA ADAPTADA DE [1]		
Implementación		
Región	Estado	Fecha prevista
ANVISA, Brasil	En proceso de implementación	30/09/2021
EC, Europa	En proceso de implementación	-
FDA, Estados Unidos	En proceso de implementación	-
HSA, Singapur	En proceso de implementación	-
Health Canada, Canadá	En proceso de implementación	-
MFDS, República de Corea	En proceso de implementación	1/12/2021
MHLW/PMDA, Japón	En proceso de implementación	-
NMPA, China	En proceso de implementación	-
Swissmedic, Suiza	En proceso de implementación	-
TFDA, China Taipéi	En proceso de implementación	-
TITCK, Turquía	Todavía no implementada	-

legales, teniendo siempre preferencia el marco legal vigente frente la guía, tal y como se establece explícitamente para su adecuada aplicación [8].

Tal y como se ha comentado anteriormente, varias de las herramientas y conceptos aportados por la Q12 se consideran compatibles con el marco legal de la UE sobre modificaciones e, incluso, algunas se derivan directamente de este. Así pues, estas herramientas y conceptos pueden ser aplicados por la industria siguiendo el marco de variaciones europeo actual, sin requerir de acciones particulares añadidas. Sin embargo, el término “condiciones establecidas”, definido como elemento necesario para garantizar la calidad de un producto, que requeriría de una notificación reguladora en caso de su modificación post-aprobación, y las categorías de notificación asociadas, junto el PLCM, son conceptos que difieren y no son compatibles con el actual marco legal europeo sobre modificaciones/variaciones. Esto significa que, ya que el marco legal tiene prioridad sobre guías técnicas y científicas, la definición de EC y sus categorías de notificación deben seguir los requisitos presentes en el reglamento sobre variaciones de la UE actual y sus guías asociadas. Por lo que respecta al documento PLCM, en caso de ser presentado, no podrá ser reconocido, por el momento, en la UE ya que no se menciona en el marco legal europeo [20].

Además, del capítulo 6 y 7 de la ICH Q12, el “Sistema de Calidad Farmacéutica (PQS) y gestión del cambio” y la “relación entre la evaluación reguladora y la inspección” hay una coincidencia en las líneas generales con la práctica actual en la UE, no obstante, hará falta aclaraciones complementarias en cuanto a la demostración y evaluación de la eficacia del PQS y la comunicación entre reguladores se considerará a lo largo de la implementación de la guía.

Aunque el concepto de EC no existe en el marco legal de la UE sobre

modificaciones, en términos generales, las EC reflejan datos de calidad característicos objetos de una modificación, tal y como se describe en el Reglamento (CE) nº 1234/2008. Este Reglamento (CE) nº 1234/2008 referente a las modificaciones, se definen el tipo de modificaciones que se pueden establecer dentro de este marco [21]:

- a) Tipo IA: modificación de importancia menor. Se entiende como aquella variación que tenga un impacto mínimo o ninguno en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en estudio.
- b) Tipo II: modificación de importancia mayor. Se entiende como aquella que puede tener repercusiones significativas en términos de calidad, seguridad o eficacia del medicamento en estudio.
- c) Extensión: extensión de una autorización de comercialización. Variación indicada en el anexo I y que se rige por las condiciones que este establece.
- d) Tipo IB: modificación de importancia menor. Se entiende por aquella variación que ni es de tipo IA, ni de tipo II ni una extensión.

En los procedimientos establecidos en los capítulos II, IIbis, III y IV de este Reglamento se detallan los pasos para la notificación de modificaciones

anteriormente descritas y las que siguen un procedimiento centralizado y/o procedimientos especiales [21].

Indistintamente de lo mencionado con antelación, las herramientas y criterios de la ICH no previstos en el marco legal europeo estarán presentes durante la revisión de este. Entretanto, la Comisión Europea, EMA y las autoridades reguladoras nacionales competentes seguirán trabajando codo con codo en la implementación de la guía ICH Q12 dentro de la legalidad de su marco regional [20].

TIMEFRAME – DEADLINES

Tal y como plantea el Plan de Trabajo del IWG, se prevé que en junio del 2021 se obtengan los materiales de formación y se pongan a disposición pública [17].

Según el Plan de Trabajo disponible se plantea una cronología resumida en la Figura 9.

CRONOGRAMA DE TAREAS ESPECÍFICAS

- Octubre 2020-mayo 2021: reuniones continuas de los sub-equipos, los cuales desarrollan estudios de casos para su revisión y sintonía con IQG, así como también trabajan junto el subcomité de formación para la preparación de las diapositivas de formación. El IWG debate en torno las actividades de aplicación de la ICH Q12 en curso y las experiencias de todas las regiones. Además, se pla-

FIGURA 9. Cronología del Paso 5 de la ICH Q12 (elaboración propia) – datos extraídos de [17]



nifican reuniones mensuales del IWG para discutir el progreso de los estudios de casos.

- Junio 2021: debate en persona para finalizar el consenso de casos narrativos y discutir cómo dar soporte a la implementación continua en todas las regiones [17].

- 2 y 3 de junio del 2021: la Asamblea, el Comité de Gestión y el Comité de Gestión del MedDRA de la ICH se reunirán virtualmente. Es posible que uno de los temas de los que se traten sea la inminente implementación de esta guía [1].

- No se ha establecido un calendario claro para la propuesta de revisión del Reglamento (CE) nº 123/2008 y directriz 2013/C223/01 más allá de 2021-2023.

APLICACIÓN TEÓRICO-PRÁCTICA DE LAS NUEVAS APORTACIONES DE LA ICH Q12 EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En el transcurso de redacción y recopilación de datos sobre la inminente implementación de la ICH Q12 se concertó una entrevista telemática con diversos profesionales de la industria farmacéutica para poder establecer una predicción de aplicación de esta en un marco europeo. Para ello se redactaron una serie de cuestiones, que se anexan al final de este trabajo, para poder conocer el contexto y averiguar el grado de conocimiento de esta nueva guía en el sector industrial. Además, fruto de las respuestas de estos profesionales, se pretendía realizar una predicción de la implementación a nivel nacional y/o europeo de esta nueva incorporación en guidelines referentes a la calidad.

Se contactó vía e-mail a personal de departamentos de galénica o desarrollo farmacéutico y registros, no obstante, fue complicado cerrar las entrevistas, muchos se excusaron por no conocer la norma con profundidad dada su reciente llegada.

- Entrevistas previstas: 20

- Entrevistas realizadas: 5

En un principio se planteó el cues-

tionario para ser enviado y contestado por escrito. Dadas las dificultades encontradas las entrevistas se hicieron telemáticamente, sin poder realizar todas las preguntas previstas. No obstante, el cuestionario es válido para las próximas fases de implementación de la guía ICH Q12.

Para preservar el anonimato de los profesionales de la industria, se hace un resumen de las respuestas recopiladas de manera general. Las opiniones recogidas sobre aplicar la Q12 fueron:

- Permite la mitigación en los procesos regulatorios y ahorrar futuros problemas, realizando una anticipación y predicción justificada y enfatizando la cultura de transparencia. Es una forma de avanzar, agilizar y dar excelencia a aquellos que la cumplen, ya que, por norma general, las guías no son de obligado cumplimiento.

- Se reafirma la necesidad de que el ciclo de vida de un producto, elemento vivo que cambia y se adapta a nuevas circunstancias (legislación, falta de suministro, etc.), presente una armonización en su fase comercial y la gestión de los cambios que pueda sufrir. Así pues, disponer de una lingua franca (terminología armonizada) facilita la comunicación entre interlocutores.

- En productos farmacéuticos diseñados mediante un adecuado QbD y un análisis de riesgo es factible. Todos aquellos productos que llevan muchos años en el mercado y no presentan estos estudios ni documentación necesaria podría ser más complicada su aplicación. Asimismo, de los años de vida del producto en el mercado dependerá el grado de información y conocimiento que se tendrá del producto y del proceso.

- Supone un sistema de trabajo robusto y beneficioso que, en términos generales, prevén su aplicación a largo plazo. No obstante, hay laboratorios que ya están preparando protocolos para aplicar de inmediato una vez se dé luz verde.

Algunos profesionales de la industria proponen que sería interesante que los reguladores tomaran parte de la coautoría en la redacción de las guías ICH para poder consensuar su base desde un inicio. De esta manera se apela a la comunicación ágil, cercana y un afinamiento a la realidad industrial del sector farmacéutico.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan de este trabajo de fin de grado son las siguientes:

- A lo largo del estudio y análisis de las nuevas aportaciones de la ICH Q12 se han recogido beneficios potenciales tales como:

- El uso de sus herramientas concede una amplia gama de categorías de solicitud y notificación disponibles para la reducción de requisitos de la solicitud reguladora, a la vez que supone una reducción de cargas innecesarias de coste y tiempo para la industria y las autoridades reguladoras, garantizando un acceso fiable a los pacientes de medicamentos de elevada calidad.

- Proporciona una valiosa flexibilidad operativa con un enfoque normativo y armonizado con oportunidades adicionales gracias al apoyo del marco legal, con algunas excepciones (marco normativo europeo).

- Ofrece soporte a la mejora continua ya que promueve la disminución de la variabilidad del producto y, en contraposición, aumenta la eficiencia de fabricación.

- Permitirá paliar con los problemas de suministro de medicamentos relacionados con la fabricación y/o asuntos referentes a la calidad.

- La aplicación de una calidad integral en los productos farmacéuticos mediante guidelines está a la orden del día. La mejora continua, la innovación y el acceso a nuevas tecnologías permiten el uso eficiente de mecanismos reguladores y sus he-

ramientas asociadas para lograr que un producto sea de alta calidad, y, consecuentemente, seguro y eficaz. Disponer de recursos que permitan la gestión eficiente de cambios CMC post-aprobación puede suponer un beneficio significativo para la disponibilidad de productos.

- Dada la situación actual de la ICH Q12, en vías de implementación, y a la espera de que los materiales de formación estén a punto para su uso durante el mes de junio del 2021, la gran mayoría de profesionales de la industria afirman que no la aplicarán a corto plazo por el desconocimiento general de esta y dada la controversia conceptual con el marco legal europeo y la aplicabilidad incierta que extraen de sus aportaciones, pendientes de la documentación formativa y aclaraciones.

- Cabe decir que será necesario

desplegar documentación formativa y aclaratoria en torno a su aplicabilidad en un laboratorio fabricante. Los conceptos de EC y documento PLCM son nuevos y no están contemplados en las normativas vigentes.

- Claramente, la predicción teórica en torno su implementación a nivel europeo no se prevé hasta el 2022-2023 como mínimo, ya que está pendiente la revisión del Reglamento de modificaciones y los conceptos contrapuestos de la ICH Q12. Tras la encuesta realizada a técnicos de laboratorios farmacéuticos se confirma que, en este momento, no se conoce, por tanto, no se ha planificado su puesta en marcha. De hecho, el próximo año 2022 será un año en que esta temática será motivo de muchos cursos de formación continuada para los técnicos de industria farmacéutica española e internacional.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] ICH. ICH Official web site [Internet]. [citado 20 marzo 2021] Disponible en: <https://www.ich.org/>
- [2] ICH. Overview of ICH. 2020;(November):23. [citado 20 marzo 2021] Disponible en: https://admin.ich.org/sites/default/files/2020-12/OverviewOfICH_2020_1130.pdf
- [3] ICH. CTD Triangle. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Internet]. 2010;5. [citado 25 marzo 2021] Disponible en: https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf
- [4] ICH. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for human use: Quality-M4Q(R1) [Internet]. [citado 26 marzo 2021] Disponible en: <http://www.ich.org>
- [5] Lipa MJ, Greene A, Calnan N. Knowledge Management as a Pharmaceutical Quality System Enabler: How Enhanced Knowledge Transfer Can Help Close the ICH Q10 to ICH Q12 Gap. PDA journal of pharmaceutical science and technology. 2021;75(1):64-90.
- [6] Prajapati V, Dureja H. Product lifecycle management in pharmaceuticals. Journal of Medical Marketing. 2012 Aug;12(3):150-8.
- [7] ICH. ICH Harmonised Guideline, Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management - ICH Q12 [Internet]. 2019. [citado 27 marzo 2021] Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf
- [8] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management - Step 5 [Internet]. 2020. [citado 28 marzo 2021] Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
- [9] ICH. ICH Q9 - Concept Paper [Internet]. 2003. [citado 5 abril 2021] Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Concept_Paper.pdf
- [10] ICH. Final Concept Paper Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management [Internet]. 2014. [citado 12 abril 2021] Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Concept_Paper.pdf
- [11] EMA. EMA Official web site - Pharmaceutical Product Lifecycle Management (ICH Q12) [Internet]. [citado 12 abril 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management#document-history-section>
- [12] ICH. ICH Q12 Final Business Plan. 2014;4. [citado 25 abril 2021] Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Business_Plan.pdf
- [13] Medicines Agency E. Overview of comments received on ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management [Internet]. [citado 1 mayo 2021] 2019. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
- [14] ICH. Q12 EWG - Presentation Step 4 [Internet]. 2020. [citado 6 mayo 2021] Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12EWG_Step4_IntroTrainingPresentation_2020_0206.pdf
- [15] Mahesh R, FDA. ICH Q12 : Post Approval Change Management Protocol (PACMP). 2019;

Glosario

- BPF:** Buenas Prácticas de Fabricación
- CMC:** Chemistry, Manufacturing and Controls
- CPP/PP:** Critical Process Parameters/Process Parameters
- CTD/eCTD:** Common Technical Document/Electronic Common Technical Document
- EC:** Established Conditions
- EFPIA:** European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
- EMA:** European Medicines Agency
- EWG:** Expert Working Group
- ESTRI:** Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information
- FDA:** Food and Drug Administration
- ICDRA:** International Conference of Drug Regulatory Authorities
- IFPMA:** International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations
- ICDRA:** International Conference of Drug Regulatory Authorities
- IQG:** Information Quality Guidelines
- IWG:** Implementation Working Group
- JPMA:** Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
- KM:** Knowledge Management
- MAA:** Marketing Authorisation Application
- MAH:** Marketing Authorisation Holder
- MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory Activities
- MHLW/PMDA:** Ministry of Health, Labor and Welfare/Pharmaceutical and Medical Device Agency
- MHRA:** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
- NCF:** Normas de Correcta Fabricación
- PACMP:** Post-Approval Changes Management Protocol
- PAT:** Process Analytical Technology
- PDE:** Permitted Daily Exposure
- PLCM:** Product Lifecycle Management
- PhRMA:** Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
- PQS:** Pharmaceutical Quality System
- QbD:** Quality by Design
- SOP:** Standard Operating Procedures
- WHO/OMS:** World Health Organization/Organización Mundial de la Salud

[16] ICH. IWG Concept Paper. 2020;41(March). Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12IWG_ConceptPaper_Approved_2020_0330.pdf

[17] ICH. ICH Q12 IWG Work Plan. 2020; [citado 8 mayo 2021] Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_EWG_WorkPlan_2020_0928.pdf

[18] European Medicines Agency. Guideline for elemental impurities Q3D (R1). Vol. 31, ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities. 2019.

[19] Comments TD, Guideline ICH, Guideline ICH, Guideline ICH, Guideline ICH, et al. Definitions of terms in the context of the implementation of ICH Guidelines. 2018. p. 1-3.

[20] EMA. Note on EU implementation of ICH Q12 (guideline on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management). European Commission. 2020;12(March):4-5.

[21] Europea C. Reglamento (CE) No 1234/2008 de la Comisión - Modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y de medicamentos veterinarios. 2008 p. 7-24.

ANEXOS

Se trata de un cuestionario realizado para poder determinar el alcance de conocimiento y futura aplicación de la relativamente nueva guía ICH Q12 en la industria farmacéutica (Tabla A).

1. ¿Cuál es su papel en el proceso de desarrollo de un medicamento? ¿En qué departamento se encuentra actualmente y cuál es su rodaje en la industria farmacéutica? ¿Cuáles son sus tareas y responsabilidades? ¿Tiene personal a su cargo?

Escriba la respuesta de la pregunta.

2. ¿La empresa en la que trabaja aplica alguna ICH (eficacia, calidad, seguridad o multidisciplinaria)? ¿Por qué cree que puede ser importante trabajar con las referentes a la calidad? ¿Por qué se puede considerar el uso de una guía, pese que no sea de obligado cumplimiento? (Marcar una X en las ICH que apliquen, si procede).

Escriba la respuesta de la pregunta.

- **Calidad:** para alcanzar la armonización en esta área, se basa en hitos esenciales como realizar estudios de estabilidad, definir umbrales relevantes para impurezas y un enfoque más flexible de la calidad farmacéutica basada en la gestión de riesgos de las BPF (Tabla B).

- **Seguridad:** la ICH plantea un conjunto de pautas de seguridad para identificar riesgos potenciales como la carcinogenicidad, genotoxicidad y la toxicidad reproductiva. Uno de los mayores avances más recientes es la estrategia de la realización de una batería de pruebas no clínicas para evaluar los factores responsables de la prolongación del intervalo QT, que es la mayor causa de retirada de medicamentos en los últimos años (Tabla C).

- **Eficacia:** basada en el diseño, la realización, la seguridad y la notificación de ensayos clínicos, así como también se incluyen medicamentos

derivados de procesos biotecnológicos y el uso de técnicas de farmacogenética/farmacogenómica para el desarrollo de medicamentos mejor orientados (Tabla D).

TABLA B.

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	
(*) En proceso de elaboración	

TABLA C.

S1A-S1C Carcinogenicity Studies	
S2 Genotoxicity Studies	
S3A-S3B Toxicokinetics and Pharmacokinetics	
S4 Toxicity Testing	
S5 Reproductive Toxicology	
S6 Biotechnological Products	
S7A-S7B Pharmacology Studies	
S8 Immunotoxicology Studies	
S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	
S10 Photosafety Evaluation	
S11 Nonclinical Paediatric Safety	
S12 Non-clinical Biodistribution Studies for Gene Therapy Products	

TABLA A.

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICACIÓN DE LA ICH Q12 EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Fecha y hora			
Nombre del/la profesional		Nombre del laboratorio donde ejerce su profesión	
Profesión y departamento que ocupa en el laboratorio		Especialización del laboratorio, si procede (EFG, PS, etc.)	
¿Tiene conocimiento sobre la nueva guideline ICH Q12? (Marcar con una X)	SÍ	NO	Período de implementación previsto de la ICH Q12, si procede
Datos de contacto			

TABLA D.	
E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment	
E2A-E2F Pharmacovigilance	
E3 Clinical Study Reports	
E4 Dose-Response Studies	
E5 Ethnic Factors	
E6 Good clinical Practice	
E7 Clinical Trials in Geriatric Population	
E8 General Considerations for Clinical Trials	
E9 Statistical Principles for Clinical Trials	
E10 Choice of Control Group in Clinical Trials	
E11-E11A Clinical Trials in Pediatric Population	
E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category	
E14 Clinical Evaluation of QT	
E15 Definitions in Pharmacogenetics/ Pharmacogenomics	
E16 Qualification of Genomic Biomarkers	
E17 Multi-Regional Clinical Trials	
E18 Genomic Sampling	
E19 Safety Data Collection	
E20 Adaptive Clinical Trials	

• **Multidisciplinarias:** se trata de aquellas guías que tratan temas transversales que no encajan en una sola tipología de guía (calidad, seguridad y eficacia). Se incluye terminología médica ICH (MedDRA), el Documento Técnico Común (CTD) y el desarrollo de Estándares Electrónicos para la Transferencia de Información Regulatoria (ESTRI). Quedan listadas en la Tabla E.

3. ¿Cómo se puede asegurar el total control del Sistema de Gestión de Calidad? ¿Qué tipo de herramientas y recursos siguen? (Sistema CAPA: acciones correctivas/acciones preventivas permiten gestionar las desviaciones e indica si se está siguiendo el correcto funcionamiento).

Escriba la respuesta de la pregunta.

TABLA E.	
M1 MedDRA Terminology	
M2 Electronic Standards	
M3 Non Clinical Safety Studies	
M4 Common Technical Document (CTD)	
M5 Data Elements and Standards for Drug Dictionaries	
M6 Gene Therapy	
M7 Mutagenic impurities	
M8 Electronic Common Technical Document (eCTD)	
M9 Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers	
M10 Bioanalytical Method Validation	
M11 Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP)	
M12 Drug Interaction Studies	
M13 Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms	

4. ¿Se hace uso de auditorías e inspecciones para detectar situaciones de mal funcionamiento? ¿Con qué frecuencia se llevan a cabo? En este año de pandemia, ¿han encontrado una alternativa virtual para sus inspecciones/auditorías externas? ¿Han supuesto más trabajo que las presenciales?

Escriba la respuesta de la pregunta

5. ¿Hay alguna persona responsable de estudiar la posible aplicación de nuevas guías, como lo es la ICH Q12? Si la respuesta es afirmativa: ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para llevarla a cabo a la práctica de manera eficiente?

Escriba la respuesta de la pregunta.

6. ¿Están debidamente informados de la nueva guideline ICH Q12? ¿Sabían en qué punto se encuentra? (Step 5: 4 de marzo del 2020. A fecha de 28/09/2020 se informa que hasta junio del 2021 no es completarán los materiales de formación y el envío para su publicación).

Escriba la respuesta de la pregunta.

7. ¿Qué cree que puede aportar la ICH Q12 si la implementan en su laboratorio?

Escriba la respuesta de la pregunta.

8. ¿Tienen previsto implantarla a corto plazo? Si la respuesta es negativa: ¿Tienen previsto implantarla a largo plazo? ¿Por qué?

Escriba la respuesta de la pregunta.

9. ¿Cree necesario hacer un enfoque de ciclo de vida para a un producto en desarrollo? ¿Por qué?

Escriba la respuesta de la pregunta.

10. ¿En qué punto del proceso de desarrollo de un producto piensa que esta ICH supondrá una mejora más representativa?

Escriba la respuesta de la pregunta.

11. ¿Cuál es su ICH “preferida” o cree que tiene mayor impacto en su entorno profesional? ¿Por qué?

Escriba la respuesta de la pregunta.

12. ¿Cree que puede existir oportunidades regulatorias adicionales para la industria Farmacéutica teniendo un sistema que proporciona flexibilidad inherente en un marco regulador, como la que proporciona la ICH Q12? ¿Cree que podría ser útil? Mencione alguna, si procede. (El uso de herramientas proporciona un abanico de categorías de solicitudes y notificaciones disponibles para reducir los requisitos en la comunicación con las agencias reguladoras. El uso de una categoría inferior para solicitudes/notificaciones si cumplen ciertos requisitos/condiciones y se proporciona la documentación que lo justifica pertinentemente tal y como se describe en la guía reguladora regional, la necesidad de inspección reguladora asociada al cambio puede excluir la posibilidad de emplear una categoría inferior. Por último, puede pro-

porcionar opciones para convergir en la misma/similar categoría de notificación que otras jurisdicciones. En resumen, puede proporcionar una flexibilidad adicional para modificar expectativas a medida que la ciencia y la tecnología evolucionan).

Escriba la respuesta de la pregunta.

13. Existen ciertas diferencias conceptuales entre el marco legal europeo y la nueva ICH Q12.

¿Cree que esto puede suponer un retraso en la implementación de la nueva guía en los diferentes estados miembros de la UE? ¿Puede ir en detrimento de los laboratorios regidos por la normativa europea? (La ICH Q12 propone un enfoque basado en el riesgo que incluye cierta flexibilidad a la hora de realizar modificaciones posteriores a la aprobación comercial por lo que respecta a la calidad. Algunos principios descritos en esta derivan del propio marco legal europeo sobre las modificaciones/variaciones. El nivel de flexibilidad en estos cambios post-aprobación vendrán dados en función de los respectivos marcos normativos vigentes de cada región. Los conceptos que no son compatibles con el marco legal europeo actual son: los enfoques científicos adicionales basados en el riesgo para definir las condiciones establecidas (término que no existe en el marco legal europeo) y las categorías de notificación asociadas, tal y como se describe en el capítulo 3.2.3, y el documento de gestión del ciclo de vida del producto, como se describe en el capítulo 5 (no reconocido por el marco legal europeo). El marco legal siempre tiene prioridad sobre las guías técnicas y científicas. El capítulo 6 sobre el sistema de Calidad Farmacéutica y gestión del cambio y el capítulo 7 sobre la relación entre la evaluación reguladora y la inspección hará falta que se proporcionen aclaraciones relativas a la demostración y evaluación de la eficacia del PQS y la comunicación entre los reguladores requerirá de una mayor consideración durante la aplicación de la guía).

Escriba la respuesta de la pregunta.

14. ¿Cuál es el pronóstico que cree que tendrá la implementación de la ICH Q12 a nivel europeo?

Escriba la respuesta de la pregunta.

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. 