



Alicia Tébar

Directora QbD PharmaProjects Spain S.L.
www.qbd.eu

ICH Q12 O LA CONSOLIDACIÓN DEL QUALITY BY DESIGN

En diciembre de 2017 acaba de publicarse la largamente esperada ICH Q12. Está en periodo de consulta pública, que se prolongará durante un año, lo cual da una idea de la envergadura del cambio que supone. La ICH Q12 viene a cerrar el círculo del Quality by Design. Su objetivo es plantear un sistema de evaluación de los nuevos registros de medicamentos que se presenten a la autoridad sanitaria, que premie el conocimiento adquirido y las estrategias de control sólidas, con una mayor flexibilidad regulatoria a lo largo de la vida comercial del producto. Por fin parece que la aplicación de Quality by Design al desarrollo va a tener su recompensa.

La aplicación de las Guías ICH Q8¹ y Q11², para el desarrollo de APIs y medicamentos está actualmente ya generalizada.

Un desarrollo QbD permite visualizar los espacios de diseño, herramienta fundamental para definir las condiciones óptimas y/o robustas del proceso de manufactura. La comprensión de las relaciones causa-efecto (DoE) entre CMA/CPP (inputs) y CQA (outputs), permite diseñar un proceso a escala industrial para generar producto con la calidad requerida de un modo continuado y sin sorpresas (OOS, desviaciones, etc.).

La variabilidad que puede llegar a darse en la fabricación es estudiada durante el desarrollo, se valoran los riesgos que comporta y se proponen las medidas de mitigación más adecuadas. Esto es la *estrategia de control* que, como resultado del proceso *Quality by Design*, se presenta en el dossier de Registro.

Las ventajas más evidentes de un desarrollo QbD se derivan del proceso robusto durante la vida comercial del producto: menos desviaciones y OOS, y por tanto reducción de costes de no calidad.

Además, la Guía ICH Q8 planteaba la ventaja adicional de una supuesta flexibilidad regulatoria basada en el concepto mismo del espacio de diseño (DS):

“Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval (ICH Q8).”

Lo cierto es que, en muchos casos, los espacios de diseño han sido utilizados por los fabricantes como una gran herramienta de conocimiento para definir las mejores condiciones del proceso, pero en muchos casos lo que se ha declarado en el Registro son los rangos propuestos, pero no los espacios de diseño de los cuales derivan.

Esto puede ser debido a una falta de experiencia o confianza del fabricante en cómo se podían defender los DS ante una evaluación, pero también es cierto que no había una Guía globalmente consensuada que contemplara, en qué casos se puede aplicar esta flexibilidad, y qué información hay que aportar para conseguirla.

Este va a ser el papel de la ICH Q12.

Objetivo de la ICH Q12

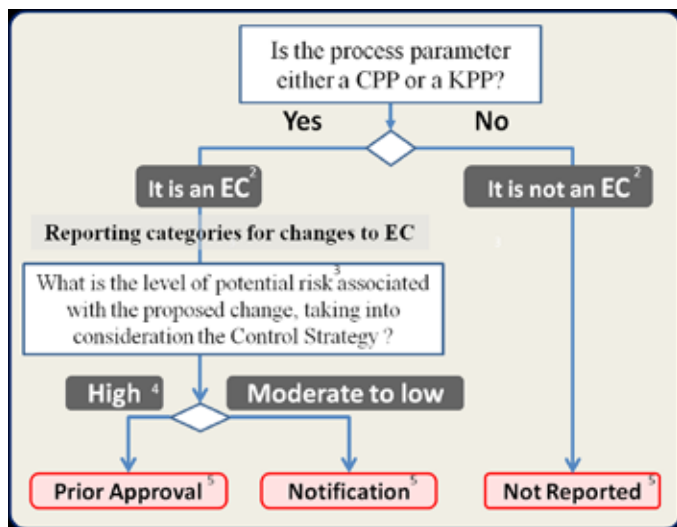
La Guía ICH Q12³ lleva por título: *ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management*.

Su borrador para comentarios tiene 36 páginas y se completa con 3 Anexos que incluyen ejemplos ilustrativos en 18 páginas adicionales.

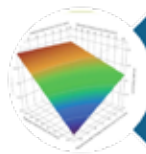
La Guía es el resultado de los trabajos de una Comisión multidisciplinar que lleva trabajando desde 2014, año en que se publicó el *Concept Paper*.

El objetivo de la ICH Q12 es establecer un marco de flexibilidad tanto operativa (fabricante) como regulatoria (evaluador) que se deriva de la aplicación de las ICHQ8/Q11 para obtener conocimiento del proceso, de la ICH Q9 en la gestión del riesgo y de la ICH Q10 con sistemas de calidad efectivos.

En otras palabras, para el fabricante demostrar en el Registro la correcta aplicación de la metodología QbD, junto con una gestión de riesgos y un sistema de calidad maduro, permite establecer



TRADICIONAL: Conocimiento limitado sobre la relación entre CPP y CQA. "Casi" todo son ECs



QUALITY BY DESIGN: Se conoce la relación entre CPP y CQA mediante DS. ECs son solo los críticos.



PAT: Control en línea. Los ECs se centran en las tecnologías de control en lugar de en los CPP.

la confianza suficiente con la Agencia Reguladora para reducir la supervisión de ésta durante la vida comercial del producto. Lo cual comportaría reservar la solicitud de variaciones solo a los cambios más críticos y dejar el resto de los cambios a la gestión del propio sistema de calidad del fabricante.

La Guía aplicará tanto a principios activos como a producto terminado en cualquier fase de su ciclo de vida.

La ICH Q12 viene a completar al resto de Guías QbD con el objetivo común de mejorar la calidad de los productos en beneficio de los pacientes y también a establecer unas nuevas reglas del juego entre Agencias y fabricantes para favorecer la introducción de nuevas tecnologías y flexibilidad operativa en los procesos.

Qué nivel de riesgo tiene el cambio propuesto

Una de las propuestas básicas de la Guía es hacer una clasificación, basada en el riesgo, de los cambios CMC (*Chemistry/Manufacturing/Control*) que se puedan producir tras la aprobación del Registro.

Para ello plantea que las Agencias utilicen un sistema para gestionar la interacción con el fabricante, en función del riesgo (impacto) que el cambio pueda comportar en la calidad del producto. Por ejemplo:

- ♦ Riesgo alto: El cambio requiere evaluación y aprobación de la Agencia antes del cambio.
- ♦ Riesgo medio-bajo: El cambio se notifica a la Agencia antes o después del cambio.
- ♦ Riesgo muy bajo: No se requiere de notificación a la Agencia. El cambio se gestiona dentro del sistema de calidad

LA ICH Q12 VIENE A COMPLETAR AL RESTO DE GUÍAS QbD CON EL OBJETIVO COMÚN DE MEJORAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS EN BENEFICIO DE LOS PACIENTES Y TAMBIÉN A ESTABLECER UNAS NUEVAS REGLAS DEL JUEGO ENTRE AGENCIAS Y FABRICANTES PARA FAVORECER LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS TECNOLOGÍAS Y FLEXIBILIDAD OPERATIVA EN LOS PROCESOS

del fabricante y queda sometido a futuras inspecciones.

Aplicar una clasificación de este tipo, requiere definir en el Registro cuales son los parámetros concretos y variables de materias primas y proceso que tienen un impacto real en la calidad y cuales no lo tienen.

Esto nos lleva a otra definición importante de la Q12: *Established Conditions ECs*.

Established conditions ECs

La ICH Q12 define las ECs como aquella información presentada en el Registro, necesaria para asegurar la calidad del producto. Cualquier cambio en una EC requiere algún tipo de comunicación a la Agencia.

La dificultad de esta definición radica en la aplicación práctica de la misma. Hay que distinguir, en base al conocimiento adquirido, qué parámetros tienen impacto real en la calidad. Solamente los cambios sobre esos parámetros van a ser sometidos al escrutinio de la Agencia y el resto pueden ser gestionados por el propio fabricante.

Por esta dificultad la Guía da unas recomendaciones para identificar los ECs que se pueden visualizar en la Imagen 1.

Los CPP se definen en la ICH Q8, siendo los *Critical Process Parameters*, es decir, toda aquella característica de materia prima o parámetro de proceso con impacto en algún CQA o atributos críticos de producto.

Básicamente el diagrama indica que los CPP y los KPP son ECs, que a su vez pueden ser de alto o medio riesgo.

La Q12 aporta una nueva definición KPP, siendo un *Key Process Parameter* una variable que aun no estando directamente relacionada con un CQA específico, impacta en la consistencia del proceso y por tanto finalmente en la calidad del producto.

Así pues, todo dossier de Registro contiene descripciones del producto y de su proceso de fabricación, algunas de las cuales tienen una relación directa con los atributos de calidad del producto y que por tanto son EC's.

Por otro lado, la ICH Q12 distingue los tres tipos de desarrollo que se muestran en la Imagen 2.

Al desarrollo tradicional lo denomina *parameter based approach*. Este desarrollo de tipo empírico que no explora relaciones causa-efecto entre inputs y outputs de proceso, genera un conocimiento limitado. El resultado es que todo lo que define al

Powder Blending Unit Operation

	Parameter	Acceptable ranges and reporting categories (White boxes are ECs and grey ones are not-ECs.)		
		Parameter Based Approach	Enhanced Approach	Performance Based Approach
Input Materials	API PSD	20-50µm (PA)	5-200µm (NM)	5-200µm (NM)
	API Moisture	<1.0% (NM)	<1.0% (NL)	<1.0% (NL)
	Excipients #1-3 Specification	Pharmacopoeial	Pharmacopoeial	Pharmacopoeial
Equipment and Parameters	Equipment type	Diffusion blender (V-blender) (PA)	Diffusion blender (V-blender) (NM)	Diffusion blender (V-blender) (NM)
	Scale >10x	200kg (NM)	200kg (NL)	200-600kg (NL)
	Blend Speed	20rpm CPP (NM)	10-20rpm KPP (NL)	15 rpm (NR)
	Blend Time	20 minutes CPP (NM)	15-25 minutes KPP (NL)	20 minutes (NR)
Output Performance Measure	Homogeneity method	Not Tested	Not Tested	NIR online analyser (PA)
	Homogeneity	Not Tested	Not Tested	<5% RSD IPC (NM)

producto y al proceso debe ser incluido como ECs en el Registro dando lugar a una limitada, casi nula, flexibilidad.

Por otro lado, al desarrollo QbD la Guía lo denomina *enhanced approach* (como en la Q8). En este caso sí que se genera el conocimiento necesario para distinguir lo que tiene impacto en la calidad de lo que no, y por tanto el número de ECs queda muy reducido. El fabricante puede proponer en su Registro un plan de gestión de cambios acorde con el nivel de riesgo, donde algunos cambios no requieren ser notificados a la Agencia, o bien es posible aplicar el cambio con notificación, pero sin esperar aprobación previa.

Por último, a la introducción de las PAT (*Process Analytical Technologies*) la Q12 lo denomina *performance based approach*. Esta aproximación es radicalmente diferente a los dos anteriores y supone asegurar que todos los inputs/outputs del proceso y materias primas que puedan influir de manera crítica en la calidad, deben estar monitorizados en línea para asegurar precisamente la calidad del producto final.

En los Anexos de la Guía se facilitan ejemplos para ilustrar la selección de las ECs dependiendo del tipo de desarrollo realizado. También se muestran ejemplos de diferentes grados de reporte de cambios en función de su riesgo.

A título ilustrativo se presentan ejemplos en la Imagen 3, que corresponde a un extracto de una tabla donde se muestran los parámetros asociados a una operación de mezcla, los rangos propuestos en cada caso y la denominación de estos como EC (casillas blancas) o no-EC (casillas grises). Para cada parámetro se comparan los resultados de los tres tipos de desarrollo comentados anteriormente (tradicional, QbD y PAT):

Ejemplo 1: para el tamaño de partícula del API, se propone un rango estrecho de 20-50 µm bajo un enfoque tradicional (primera columna) y con PA (*Prior Approval*) para los cambios, mientras que bajo enfoque QbD (segunda columna) el estudio DoE permite garantizar que entre 5-200 µm no existe un impacto significativo en homogeneidad. Esto

último permite reducir el reporte a NM (*Notification Medium*).

Ejemplo 2: los parámetros de mezcla como la velocidad y el tiempo, son CPP según desarrollo tradicional (*set point*), mientras que según desarrollo QbD son KPP, debido a que se ha hecho el estudio DoE y en el rango propuesto no hay impacto significativo en la homogeneidad. Esto permite disminuir el reporte a NL (*Notification Low*). En la tercera columna según enfoque PAT, aquellos parámetros no son ni CPP ni KPP por lo que tampoco son ECs sometidos a reporte a la Agencia. En este caso los EC son el analizador online NIR y su modelo asociado para monitorizar la homogeneidad de la mezcla, cuyos cambios requieren PA (*Prior Approval*). En consecuencia, se permite una flexibilidad operacional amplia sometida al buen funcionamiento del sistema de monitorización.

Conclusiones

La Guía ICH Q12 se introduce para flexibilizar los cambios durante la fase de fabricación comercial de los productos y para facilitar la innovación en los procesos.

Para reducir el escrutinio de las Agencias sobre los cambios introducidos por los fabricantes, se propone un sistema de categorización de estos basado en el riesgo. Solo los cambios con un impacto real en la calidad van a requerir una aprobación previa por parte de las Agencias.

Esta flexibilidad requiere por parte de los fabricantes demostrar que se conoce a fondo el proceso (*Quality by Design* o *enhanced approach*) y garantizar que los riesgos de calidad están controlados mediante un sistema maduro de gestión de la calidad.

El borrador publicado de la Guía admite comentarios hasta final de 2018. Una vez se publique, aplicará a todos los productos en fase de comercialización, antiguos y nuevos. Los productos desarrollados sin aplicar la metodología QbD y por tanto con conocimiento limitado, tendrán por parte de las Agencias un nivel de reporte y escrutinio mayor que aquellos que sí han sido desarrollados con un enfoque QbD.

La definición de las "*Established Conditions*" ECs va a ser con toda probabilidad el foco de los comentarios durante este año, a la espera de ver como se consolida en la versión definitiva que se apruebe.

Referencias

1. ICH Q8 (R2) "*Pharmaceutical Development*".
2. ICH Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities).
3. ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. Draft Step 2b.