

**BERNARD ELISSONDO**  
directeur  
scientifique  
chez Aktehom



© Aktehom

**JOHANNE PIRIOU**  
responsable  
de programme  
Control Strategy  
chez Aktehom



© Aktehom

**ICH Q12** Le guide ICH Q12<sup>[1]</sup>, très discuté et patiemment attendu, a été publié en décembre dernier. Au-delà de sa finalité affichée de faciliter la gestion des changements, ce guide met en cohérence les différents concepts qui vont déterminer le futur de la qualité pharmaceutique en phase d'exploitation commerciale. La vision globale ICH appliquée à l'ensemble du cycle de vie du produit confirme le rôle central de la Control Strategy et enclenche sa dynamique Lifecycle.

## Le devenir de la qualité pharmaceutique

↳ Venant s'inscrire en continuité des guides existants Q8 à Q11, le guide ICH Q12 « Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management », premier guide spécifiquement dédié à la phase d'exploitation commerciale du cycle de vie du produit, a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post-approbation qui impactent la partie qualité (CMC) du dossier CTD. Sa finalité est de faciliter la gestion des changements Lifecycle, de rendre leur processus de gestion plus prévisible et efficace, en permettant aux industriels de gérer une grande partie de leurs changements au travers du système qualité pharmaceutique afin de minimiser les variations réglementaires. Dans un contexte de transparence entre l'industrie et les autorités de réglementation, le but affiché du guide ICH Q12 est de faciliter l'innovation et permettre la réalisation du concept d'amélioration continue. Pour satisfaire à son objectif opérationnel, le guide ICH Q12 introduit quatre nouveaux outils : la catégorisation des changements, les « Established Conditions » qui caractérisent les engagements CMC définis dans le CTD, le « Post-Approval Change Management Protocol (PACMP) » qui propose aux autorités d'évaluation les conditions, les méthodes et les critères d'acceptation du changement envisagé et le « Product Lifecycle Management (PLCM) »

qui devient un outil de capture des Established Conditions et communiqué aux autorités réglementaires la gestion envisagée pour les changements post-autorisation. Deux appendices permettent de consolider les concepts. Le premier indique les sections du CTD contenant les conditions établies (ECs) et le second fixe les principes directeurs de la gestion des changements et l'usage du Knowledge Management (KM) associé au Risk Management (QRM). Cet ensemble est complété par trois annexes présentées dans un document indépendant. Ces annexes ont vocation à illustrer, par des exemples, l'utilisation des outils présentés dans le document principal. De manière prévisible, les ECs sont intégrées au guide Q12. Représentant, pour l'essentiel, les éléments du guide FDA<sup>[2]</sup>, les conditions établies fixent les fondamentaux Produit/Procédé/Analytique qui doivent être satisfaits. Ces conditions représentent les limites des connaissances établies lors du développement, soit par études soit par choix délibérés. À noter l'intégration des paramètres de bon déroulement du procédé (KPP), jusqu'alors ni exigés ni définis clairement par l'EMA et la FDA, du fait que cette catégorie de paramètres n'était pas ICH. Outre les paramètres et les conditions opératoires du procédé, le concept s'applique aux attributs des matières (entrantes et sortantes) et des méthodes analytiques.

Le PACMP, désigné par l'OMS sous l'appellation de « Comparability Protocol »<sup>[3]</sup>, est un outil réglementaire définissant les exigences et les études de mise en œuvre d'un changement post-autorisation. Ce protocole nécessite une autorisation préalable d'implémentation par les autorités réglementaires. Le PLCM apparaît comme un nouvel outil qualité. Son contenu s'articule selon cinq volets : une description résumée de la Control Strategy telle qu'elle sera mise en œuvre pour les fabrications commerciales, la liste des conditions établies, la catégorisation des changements en liaison avec les conditions établies, une projection des PACMP et les engagements CMC post-approbation (monitoring, modifications ECs, etc). Ce document, qui représente un référentiel central du Lifecycle, doit permettre une véritable utilisation qualité de la Control Strategy en phase d'exploitation commerciale, jusqu'alors cantonnée à une seule description réglementaire. Volontairement orienté sur l'implémentation opérationnelle, le guide ICH Q12 définit néanmoins de nouvelles approches plus conceptuelles, notamment en ce qui concerne les éclaircissements apportés au guide ICH Q10 en matière de système qualité (changement GMP), de subordination du processus de changement au respect du système qualité pharmaceutique et des nouvelles dispositions définissant la commu-

nication entre les deux volets principaux des autorités réglementaires : l'évaluation et l'inspection. Document majeur, le guide ICH Q12 doit permettre, à terme, d'implémenter la vision ICH sur l'ensemble du cycle de vie du produit. Cette métamorphose de la phase d'exploitation commerciale sera longue d'autant que, pour l'heure, le corpus réglementaire des trois régions ICH n'est pas parfaitement compatible avec les requis introduits par le guide ICH Q12. L'implémentation maîtrisée du guide Q12 va demander une réflexion de mise en cohérence et une projection des conditions de cohabitation de la nouvelle approche avec l'existant. En cela, ce n'est pas la faiblesse des illustrations fournies en annexes qui vont permettre une déclinaison opérationnelle réussie. À maturité, le guide ICH Q12 devrait enfin permettre à la démarche Quality by Design d'avoir une traduction économique et de concilier la performance industrielle et la sécurité du patient. ■

### Références :

- [1] ICH Q12 – Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management – Step 2 – novembre 2017.
- [2] WHO/OMS – Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products – WHO/PAC for BTPs – DRAFT/2016.
- [3] FDA – GFI – Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products – Draft 2015.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. [www.aktehom.com](http://www.aktehom.com)