



ICH Q 12 Pharmaceutical Product Lifecycle Management - Teil 1

Konzept und Etablierung der „Established Conditions (EC)“ und des „Product Lifecycle Management (PLCM)“ Dokuments

Über den Autor:



Dr. Martin Melzer

... ist Principal Consultant bei der gempex GmbH. Zuvor war er bereits unter anderem als GMP/ GDP-Berater und als GMP-Inspektor in der Arzneimittelüberwachung tätig.

Zusammenfassung

Die ICH Guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management ist im Januar 2020 veröffentlicht worden. Ziel der Leitlinie ist es, Zulassungsänderungen zu harmonisieren, wissenschaftliche Innovationen zu erleichtern, sowie die Liefersicherheit zu verbessern. Eine Integration dieser Leitlinie in den Rechtsrahmen der Europäischen Union (EU) steht aus. Es werden eine Reihe von Instrumenten („tools and enablers“) vorgeschlagen, von denen die meisten in der EU bereits implementiert sind. Neue Instrumente sind die „established conditions (EC)“ und das „product lifecycle management (PLCM)“ Dokument. Diese beiden werden in Zusammenhang mit Zulassung und Prozessvalidierung erörtert, und eine mögliche Implementierung diskutiert.

Abstract

ICH Guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management was published in January 2020. The goal is to harmonize post-approval changes, to facilitate scientific innovation, and help to mitigate drug shortages. The integration of this guideline into European Union (EU) regulatory framework is pending. Some so called „tools and enablers“ are proposed. Most of them are already implemented in the EU. New instruments are „established conditions (EC)“ and the „product lifecycle management (PLCM)“ document. These both instruments are elucidated, and a possible implementation strategy in the context of medicinal product approval and process validation is discussed.

Einleitung

Die ICH Guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management¹ (kurz: Leitlinie ICH Q12) ist in der finalen Fassung im Januar 2020 angenommen worden. Die Leitlinie muss nun von den beteiligten Behörden und Mitgliedstaaten umgesetzt werden. Mit der Leitlinie ICH Q12 werden Rahmenbedingungen für das Management von Zulassungsänderungen („post-approval CMC² changes“) gesetzt. Ziel ist es, technische Entwicklungen zu ermöglichen und gleichzeitig die regulatorischen Anforderungen von Zulassungsänderungen über den gesamten Lebenszyklus von Arzneimitteln harmonisiert und effektiv zu gestalten. Mit der Implementierung der Leitlinie ICH Q12 werden sogenannte „tools and enablers“ vorgeschlagen. Diese sollen für alle beteiligten regulatorischen Behörden und Zulassungsinhaber ein einheitliches und erleichtertes Management von Zulassungsänderungen ermöglichen.

Zu den „tools and enablers“ gehören:

- Categorisation of Post-Approval CMC Changes
- Established Conditions (ECs)
- Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)
- Product Lifecycle Management (PLCM) Document
- Pharmaceutical Quality System (PQS) and Change Management
- Relationship Between Regulatory Assessment and Inspection
- Structured Approaches for Frequent CMC Post-Approval Changes
- Stability Data Approaches to Support the Evaluation of CMC

Für die EU sind einige dieser vorgeschlagenen Instrumente („tools and enablers“) bereits verwirklicht:

- *Categorisation of Post-Approval CMC Changes*: Die Kategorien für Zulassungsänderungen sind definiert (geringfügige Änderung des Typs IA, geringfügige Änderung des

¹ ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management Step 5, EMA/CHMP/ICH/804273/2017, 04. März 2020

² Chemistry, Manufacturing, Control

Typs IB, größere Änderung des Typs II, Zulassungserweiterung)³.

- *Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)*: Der Begriff des Veränderungsmanagementprotokolls ist für Wirkstoffe und Fertigerzeugnisse mit den Durchführungsleitlinien der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 etabliert⁴, gleichwohl in seiner möglichen Ausprägung in den Annexes ID und IE zur Leitlinie ICH Q12 beschrieben⁵.
- *Pharmaceutical Quality System (PQS) and Change Management*: Das Pharmazeutische Qualitätsmanagement nebst Änderungsmanagement ist in seiner Ausprägung über den EU-GMP-Leitfaden und anderen Regelwerken definiert^{6, 7, 8, 9, 10, 11}. Weitere Hinweise gibt die Leitlinie ICH Q10 *Pharmaceutical Quality System*¹², welche mit Part III des EU-GMP-Leitfadens etabliert ist.
- *Relationship Between Regulatory Assessment and Inspection*: Die Verbindung zwischen der Bewertung der Zulassungsunterlagen („regulatory assessment“) und Inspektionen bei Wirkstoff- und Fertigerzeugnis-/Arzneimittelherstellern ist bereits jetzt sowohl auf EU-Ebene als auch auf nationaler Ebene geregelt (vergleiche hierzu Artikel 111, 122 sowie 125 der Richtlinie 2001/83/EC¹³, sowie §§ 64, 68 AMG¹⁴, sowie §§ 12, 13 AMGvV¹⁵). Als praktisches Beispiel ist hier die gemeinsame Inspektion der zuständigen Bundesoberbehörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-institut) bei Inspektionen von Herstellern von Blutzubereitungen zu nennen (§ 64 Abs. 2 Satz 2 AMG).
- *Structured Approaches for Frequent CMC Post-Approval Changes*: Ein strukturierter Ansatz für einzelne oder mehrere Zulassungsänderungen ist mit den Durchführungsleitlinien der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 vorgegeben⁴. Hier sind für alle denkbaren Änderungen einzuhaltende Bedingungen und einzureichende Unterlagen angegeben. Ein Vorschlag für strukturiert zu planende Änderungen analytischer Methoden wird nun zusätzlich in der Leitlinie ICH Q12 Annex II gemacht.
- *Stability Data Approaches to Support the Evaluation of CMC*: Die Notwendigkeit, geeignete Stabilitätsuntersuchungen mit Änderungen zu planen oder einzureichen sind für die jeweiligen Änderungen entsprechend der Durchführungsleitlinien der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008⁴ als auch über den EU-GMP-Leitfaden Teil I Kapitel 6.33 gegeben (fortlaufendes Stabilitätsprogramm).

Eine Überprüfung und gegebenenfalls Anpassung der für die EU bereits geltenden Regularien an die Philosophie der Leitlinie ICH Q12 wird noch erfolgen müssen.

Dagegen sind im gültigen Rechtswerk der EU (EUDRALEX¹⁶) die Begriffe und die rechtliche Einordnung der EC und des sich daraus ableitenden PLCM-Dokumentes nicht etabliert.

„Established Conditions“ und „Product Lifecycle Management (PLCM)“ im Rechtsraum der EU

Auf die Diskrepanz zwischen der Rechtslage in der EU und den Anforderungen der Leitlinie ICH Q12 in Bezug auf die EC und des PLCM Dokumentes wird in der *Note on EU implementation of ICH Q12*¹⁷ eingegangen:

The ICH Q12 guideline refers to this required or necessary information as ‘Established Conditions’ (ECs). While this term does not exist in the EU variation legal framework, generally speaking, Established Conditions mirror information and quality characteristics that are subject to a variation, as described in the EU Variation Regulation (EC) No 1234/2008 (as amended) and associated EU Variation Guidelines.

However, additional scientific risk-based approaches to defining Established Conditions and associated reporting categories [...] and the Product Lifecycle Management (PLCM) Document [...] are not considered compatible with the existing EU legal framework on variations.

It is important to note that the legal framework always takes precedence over technical and scientific guidelines. More specifically this means that the definition of Established Conditions and their reporting categories must follow the requirements laid down in the current EU Variations Regulation and associated EU Variations Guidelines.

[...]

Irrespective of the above, the tools and concepts in the ICH Q12 guideline that are not foreseen in the EU legal framework will be considered when this framework will be reviewed. In the meantime, the European Commission, together with the EMA and the National Competent Authorities, will continue to work on the implementation of the ICH Q12 guideline within the existing EU legal framework.

3 Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln

4 Ausführliche Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen (2013/C 223/01)

5 ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management – annexes, EMA/CHMP/ICH/831751/2017, 04. März 2020

6 EU GMP Teil I Kapitel 1 (Humanarzneimittel und Tierarzneimittel)

7 EU GMP Teil II (Wirkstoffe) Kapitel 2 (Wirkstoffe)

8 Delegierte Verordnung (EU) 2017/1569 DER KOMMISSION vom 23. Mai 2017 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen

9 Guidelines Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014, C(2017) 8179 final, 08.12.2017

10 Leitlinien vom 22. November 2017, Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs), BANz AT 11.11.2019 B4

11 Leitfaden der Guten Praxis für Standards und Spezifikationen zur Implementierung eines Qualitätssystems in Blutspendeinrichtungen, BANz AT 27.12.2017 B3

12 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), EMA/INS/GMP/79818/2011, 31. Januar 2011

13 Richtlinie 2001/83/EG vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67) in der aktuellen Fassung

14 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), Ausfertigungsdatum: 24.08.1976, in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 18 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626)

15 Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGvV), Bundesministerium für Gesundheit, Bundesanzeiger Nr. 63 vom 30. März 2006 (S. 2287)

16 Legal framework governing medicinal products for human use in the EU, https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en

17 Note on EU implementation of ICH Q12 (guideline on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management), EMA/CHMP/ICH/78332/2020, 04. März 2020

Diese *Note on EU implementation of ICH Q12* ist damit als Absichtserklärung zu verstehen. Zu entnehmen ist, dass nicht rechtlich definierte „tools and enablers“ wie ECs oder das PLCM- Dokument über kurz oder lang Eingang in das arzneimittelrechtliche Gesetzeswerk der EU finden werden. Aktuell aber sind sowohl ECs als auch das PLCM in der EU nicht anwendbar. Das wirft dann die Frage aus, wie die Ausprägung sein wird, und welche rechtlichen Anpassungen in der EU erforderlich sein werden, um EC und PLCM zu implementieren.

„Established Conditions“ – Definition der Leitlinie ICH Q12

Established Conditions *“mirror information and quality characteristics that are subject to a variation, as described in the EU Variation Regulation (EC) No 1234/2008 (as amended) and associated EU Variation Guidelines”*. Dies bedeutet, dass hier auf die Zulassung geschaut werden muss.



ICH Q2/Q14 Analytical Procedure Life Cycle Management

From development to continued verification

Im Auftrag der ECA Academy

Live Online Conference

am 16./17. September 2020

Mehr erfahren: www.gmp-navigator.com



Die bei der Beantragung einer Zulassung zu machenden Angaben sind klar definiert^{18, 19, 20}. Kernstück der Zulassung ist – neben den administrativen Angaben zum Zulassungsinhaber, Name des Arzneimittels etc. das „Common Technical Document“ (CTD²¹). In diesem Dokument sind die erforderlichen Angaben zur Herstellung und Qualitätskontrolle von eingesetzten Wirkstoffen und Hilfsstoffen sowie des Arzneimittels zu machen. Eine grundsätzliche Unterteilung der Angaben kann in klar gesetzte Materialspezifikationen (Wirk- und Hilfsstoffe, Zwischenprodukte, Arzneimittel), Prozessparameter der Herstellung und Prüfung sowie in unterstützende Dokumente (Entwicklungsberichte, Risikoanalysen, Validierungsberichte etc.) getroffen werden.

Was aber sind im CTD die „established conditions“, was am besten mit „Etablierte Bedingungen“ übersetzt werden könnte?

Die in der Leitlinie ICH Q12 gegebene Definition lautet wie folgt²²:

ECs are legally binding information considered necessary to assure product quality. As a consequence, any change to ECs necessitates a submission to the regulatory authority.

Diese verbindlichen Informationen beziehen sich auf die Produktqualität, was aber die obige Frage offenlässt, welche im Zulassungsdossier gemachten Angaben dazu gehören. Hierzu macht die teleologische Auslegung des Regelwerkes, das heißt die Frage „Was ist mit der Regelung beabsichtigt?“, Sinn. Die Leitlinie ICH Q12 gibt hier folgende Antwort²³:

The concept of ECs provides a clear understanding between the MAH and regulatory authorities regarding the elements to assure product quality and that involve a regulatory communication, if changed. This guideline describes how ECs are identified as well as what information can be designated as supportive information that would not involve a regulatory communication, if changed. In addition, guidance is included for managing revisions of the ECs.

Damit sind ECs als die zwischen dem Zulassungsinhaber einerseits und der zulassenden Behörde andererseits vereinbarten Angaben zur Qualität eines Arzneimittels zu verstehen. Zudem unterliegen Änderung der ECs dem Regelwerk der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 („Variation Guideline“).

Alle Angaben zu Materialspezifikationen, Prozessparameter der Herstellung und Prüfung, Inprozesskontrollen, Laufzeiten etc. sind damit als ECs zu verstehen. Entwicklungsberichte, Risikoanalysen, und Validierungsberichte wiederum fallen im Sinne der Leitlinie ICH Q12 unter den Begriff „supportive information“, denn sie begründen und rechtfertigen die für die Herstellung und Qualitätskontrolle gesetzten Parameter und deren gesetzte Grenzwerte. Beispiele für EC für den Herstellungsprozess finden sich in Annex IA und Annex IB zur Leitlinie ICH Q12.

„Established Conditions“ im US-amerikanischen Rechtsraum

Ein kurzer Exkurs in die USA zeigt, dass für Änderungen der US FDA-Zulassungen entsprechende Begrifflichkeiten dem Wortlaut nach bereits vorhanden sind:

¹⁸ EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use, https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

¹⁹ EudraLex - Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use, https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-6_en

²⁰ Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67),

Anhang I Analytische, toxikologisch-pharmakologische und ärztliche oder klinische Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln

²¹ EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)

²² Leitlinie ICH Q 12, Kapitel 3.2.1

²³ Leitlinie ICH Q 12, Kapitel 1.3

21CFR314 Applications for FDA approval to market a new drug

§314.70 Supplements and other changes to an approved NDA.

(a) Changes to an approved NDA. (1)(i) Except as provided in paragraph (a)(1)(ii) of this section, the applicant must notify FDA about each change in each condition established in an approved NDA beyond the variations already provided for in the NDA.

Gleiches gilt für biologische Arzneimittel im Zulassungsbereich der US FDA:

21CFR601.12 Changes to an approved application
§601.12 Changes to an approved application.

(a) General. (1) As provided by this section, an applicant must inform the Food and Drug Administration (FDA) (see mailing addresses in §600.2 of this chapter) about each change in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, responsible personnel, or labeling established in the approved license application(s).

Wie werden „Established Conditions“ festgelegt?

Entscheidend für die Festlegung der ECs ist ein risikobasiertes Prozessverständnis. Dieses Prozessverständnis basiert auf der grundsätzlichen Überlegung, welche Materialattribute der eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe relevant sind für die finale Pro-

duktqualität, welche Prozessparameter kritisch sind, und an welchen Stellen im Herstellungsprozess welche Kontrollen (In-Prozess-Kontrollen, Endkontrollen) erforderlich sind. Diese Bewertung lässt sich selten aus einer FMEA²⁴-Risikoanalyse herauslesen. Geeigneter sind hier eine konsekutive Analyse eines jeden Prozessschrittes in Anlehnung an HACCP²⁵-Risikoanalysen, basierend auf Ergebnissen von Entwicklungs- und Erfahrungsberichten.

Grundlage für die Etablierung der ECs sind somit die Definition und Identifizierung folgender Parameter:

- Kritische Qualitätsattribute (*Critical Quality Attributes*) (CQA)
- Kritische Prozessparameter (*Critical Process Parameter*) (CPP)
- Prozesskontrollstrategie (*In-Prozess-Kontrollen, Endkontrollen*)

Die grundsätzliche Forderung zur Festlegung von CQA und CPP findet sich in der EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 Kapitel 5.21²⁶: „Es sollte ein Prozessvalidierungsprotokoll erstellt werden, welches basierend auf Entwicklungsdaten oder dokumentiertem Prozesswissen kritische Prozessparameter (CPP), kritische Qualitätsmerkmale (CQA) und die zugehörigen Akzeptanzkriterien festlegt.“

Entsprechende Vorgaben zur Definition und Etablierung für die pharmazeutische Entwicklung finden sich in der Leitlinie ICH Q8 R2 *Pharmaceutical Development*²⁷.

Für die Etablierung der ECs schlägt die Leitlinie ICH Q12 zwei grundsätzliche Wege vor. Diese werden im zweiten Teil dieses Artikels in der nächsten Ausgabe des GMP Journals vorgestellt.

²⁴ Failure Mode and Effects Analysis, (Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse)

²⁵ Hazard Analysis and Critical Control Points (Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte)

²⁶ Anhang 15 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Qualifizierung und Validierung, BAnz AT 03.01.2018 B2

²⁷ Pharmaceutical Development Q8(R2), ICH harmonized tripartite guideline, Current Step 4 version, August 2009



 ECA Academy
Your GMP/GDP Information Source

ICH Q12 - Product Life Cycle Management

How to deal efficiently with global post-approval changes
Live Online Conference am 15./16. September 2020
gmp-navigator.com





ICH Q 12 Pharmaceutical Product Lifecycle Management - Teil 2

Konzept und Etablierung der „Established Conditions (EC)“ und des „Product Lifecycle Management (PLCM)“ Dokuments

Über den Autor:



Dr. Martin Melzer

... ist Principal Consultant bei der gempex GmbH. Zuvor war er bereits unter anderem als GMP/ GDP-Berater und als GMP-Inspektor in der Arzneimittelüberwachung tätig.

Der erste Teil dieses Artikels ist in der Ausgabe 56 zu lesen.

1. Parameter-based approach

1.1 Minimal approach

A minimal approach, with a limited understanding of the relationship between inputs and resulting quality attributes, will include a large number of inputs (e.g., process parameters and material attributes) along with outputs (including in-process tests). (Leitlinie ICH Q12 Kapitel 3.2.3.1)

Der „minimal approach“ entspricht dem „traditionellen“¹ Ansatz der Prozessvalidierung, in dem drei konsequente Produktionschargen hergestellt werden und dann – so die Erfahrung – ein wenig mehr Analytik als bei der Routineherstellung üblich durchgeführt wird (z. Bsp. Überprüfung der Mischhomogenität von Pulvermischungen vor der Verpressung). Das Wissen über den Prozess und die durchgeführten Prüfungen entspringt der Erfahrung mit dem Produkt, Lehrbuchwissen über die jeweils eingesetzten Formulierungsvorgänge („unit operations“), und gegebenenfalls in der Vergangenheit durchgeführten Entwicklungen. CQA und CPP sind in der Regel nicht bekannt oder als solche angesprochen. Entwicklungsberichte liegen eventuell vor, Methodik und Zuverlässigkeit der Ergebnisse lassen sich aber in der Regel nicht mehr verifizieren (fehlende Nachvollziehbarkeit der Daten („data traceability“), veraltete Methodiken, Durchführung nicht mehr nach den heute geltenden Regularien und rechtlichen Vorgaben).

Kontrollstrategie: Aufgrund des unzureichend empirisch belegten Prozessverständnisses und – -wissen werden meist alle erfassbaren Input- Variablen (CQA) und Prozessparameter (CPP) zu 100 % bei allen Chargen erfasst. Häufig wird der Sinn der Erfassung nicht wissenschaftlich, sondern nur kommerziell hinterfragt (Motto: „Haben wir schon immer so gemacht.“).

Vorgehen im Falle eines OOS: Im Falle eines OOS kann lediglich geprüft werden, ob eine Abweichung im Verlauf der Herstellung erfolgt ist; welche Auswirkung diese allerdings auf den OOS-Parameter hat, bleibt meist nur eine unklare Vermutung, da eine Hypothesenprüfung aufgrund nicht nachgewiesener Zusammenhänge und Abhängigkeiten schwer möglich ist. Eine gezielte (experimentelle) Untersuchung ist schwierig zu konzipieren, die Ursachenanalyse muss oft unvollendet bleiben und mögliche Hypothesen präsentieren.

Abbildung 1 zeigt die Situation beim „minimal approach“. Es soll hier an einem fiktiven Beispiel den Einfluss des Wirkstoffes und des Hilfsstoffes, sowie der Prozessparameter Mischtemperatur, Mischzeit, und Rührgeschwindigkeit auf die Korngrößenverteilung und Mischhomogenität der aus dem Herstellungsschritt erhaltenen Pulvermischung visualisiert werden.

1.2 Enhanced approach

An enhanced approach with increased understanding of interaction between inputs and product quality attributes together with a corresponding control strategy can lead to identification of ECs that are focused on the most important input parameters along with outputs, as appropriate. (Leitlinie ICH Q12 Kapitel 3.2.3.1)

Der „enhanced approach“ ist gekennzeichnet durch ein klareres Verständnis der Zusammenhänge zwischen den Input-Variablen wie Spezifikation von Wirk- und Ausgangsstoffen (CQA),

¹ Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr1, 21. November 2016

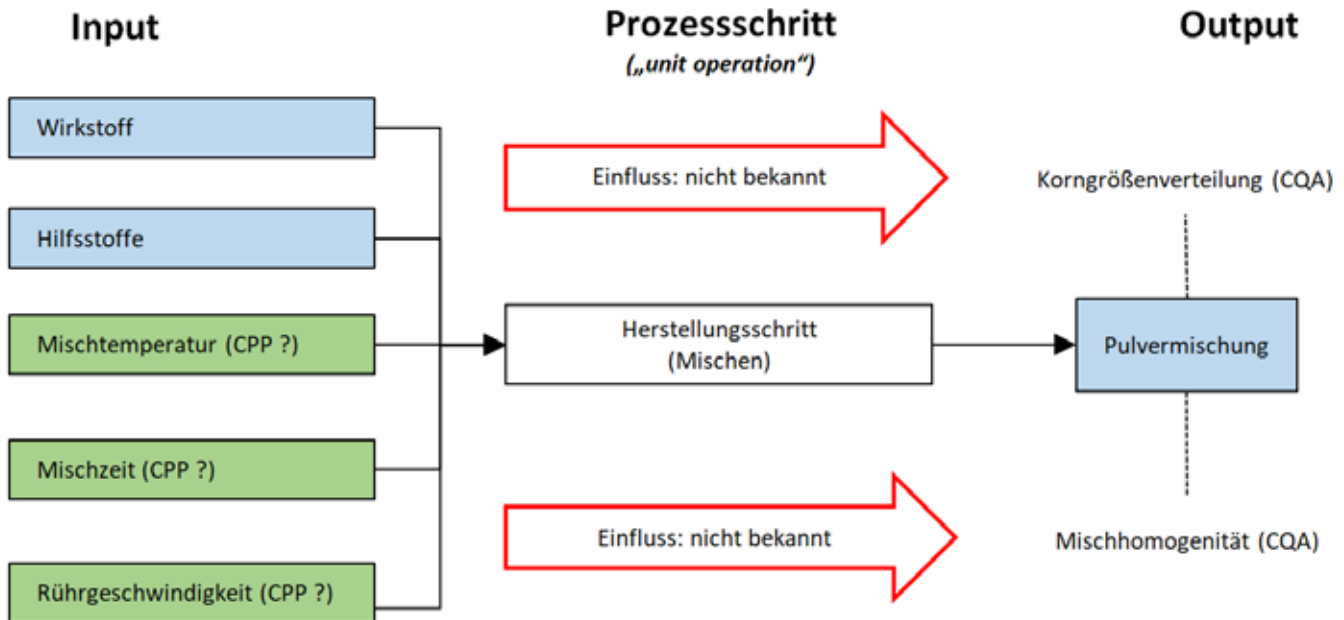


Abbildung 1: Situation beim „minimal approach“, Beispiel Mischschritt zur Herstellung einer Pulvermischung

den Umgebungs- und Prozessparametern (CPP) sowie den Output- Variablen (Produktspezifikation). Prozessverständnis und -wissen wird durch systematisch aufgebaute Entwicklungsansätze, welche nach aktuellen Richtlinien durchgeführt und vollständig dokumentiert sind, erhalten. Vorhandene Entwicklungs- oder Transferberichte können als zuverlässige Basis („supportive information“) gewertet und benutzt werden. Sie begründen Zusammenhänge und gesetzte Grenzwerte für alle Input- und Output Variablen.

Kontrollstrategie: Aufgrund dieses vertieften Prozesswissens muss nicht mehr jede verfügbare Information (Kontrolle) bei jeder Charge erhoben werden. Es kann auf die Erfassung und Aufzeichnung nicht relevanter Parameter verzichtet werden.

Andererseits besteht eine hohe Sicherheit, auch alle wirklich relevanten Parameter erfasst zu haben. Da Zusammenhänge bekannt sind, können diese (mathematisch) in Beziehung gesetzt werden. Kontrollcharts können entwickelt werden, welche Input- und Output Parameter in Verbindung bringen, eine laufende Prozessverifizierung („continuous process verification“) ist möglich.

Vorgehen im Falle eines OOS: Im Falle eines OOS kann ein Zusammenhang zwischen beobachteten Abweichungen und Auswirkungen hergestellt werden. Ist kein Zusammenhang möglich, bedeutet dies, dass das Prozessverständnis für diesen Abweichungsfall erneut überprüft werden muss; die Entwicklungsabteilung ist aufgefordert, diesen Zusammenhang gezielt

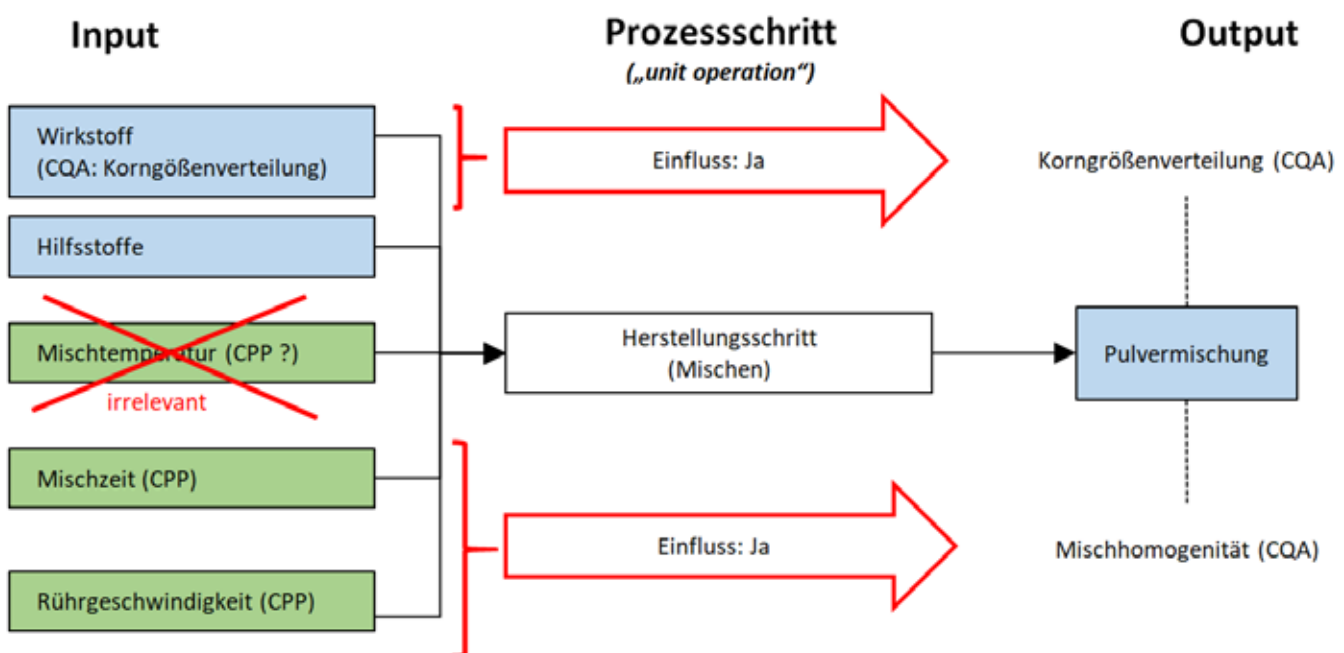


Abbildung 2: Situation beim „enhanced approach“, Beispiel Mischschritt zur Herstellung einer Pulvermischung

zu untersuchen. Dieses umso mehr, wenn ein typisches OOS wiederholt auftritt.

Abbildung 2 zeigt die Situation beim „*enhanced approach*“. Es wird das gleiche Beispiel wie in Abbildung 1 gewählt. Durch erweitertes Prozesswissen ist in diesem Beispiel bekannt, dass die Korngrößenverteilung des Wirkstoffes einen Einfluss auf die Korngrößenverteilung der Pulvermischung hat. Damit ist die Korngrößenverteilung des Wirkstoffes als kritisches Qualitätsattribut (CQA) zu werten, sollte in der Spezifikation des Wirkstoffes aufgenommen und im Rahmen der Kontrollstrategie auch überprüft werden. Die Korngrößenverteilung des Hilfsstoffes ist irrelevant, somit kein CQA, muss mithin nicht in die Spezifikation des Hilfsstoffes aufgenommen werden und auch nicht geprüft werden.

Ferner ist bekannt, dass für die Mischhomogenität die Parameter Mischzeit und Rührgeschwindigkeit relevant sind, und damit als kritische Prozessparameter (CPP) spezifiziert und erfasst werden müssen. Die Mischtemperatur ist nicht relevant für die Mischhomogenität; sie muss nicht unbedingt erfasst werden, Grenzen sind nicht unbedingt festzulegen.

Diskussion des „parameter-based approach“

Zusammenfassend basiert der „*parameter-based approach*“ im Wesentlichen auf einem grundlegenden und generischen Wissen der verschiedenen Operationen bei der Herstellung von Arzneimitteln. Eine spezifische Kenntnis liegt oft nur als Erfahrung mit dem Produkt an sich vor. Schwerpunkt des Ansatzes zur Beurteilung der Prozessgüte ist die systematische Erfassung und Dokumentation aller möglichen Qualitätsattribute von Wirk- und Hilfsstoffen (CQA) und aller erfassbaren Prozess- und Maschinenparameter (CPP). Der vorhandene Datenpool kann gegebenenfalls einer Trendbeobachtung unterzogen werden, die Bedeutung einzelner erfasster Parameter bleibt aber teilweise unklar.

2. Performance-based approach

In a performance-based approach, ECs could be primarily focused on control of process outputs (e.g., attributes, measurements, responses) rather than process inputs (e.g., process parameters and material attributes). This is enabled by knowledge gained from an enhanced approach, a data-rich environment, and an enhanced control strategy (e.g., models, Process Analytical Technology (PAT)). For example, a performance-based approach could be considered for manufacturing process steps with in-line monitoring of relevant attributes or with feedback controls or optimization algorithms to achieve the relevant targets for that process step. When considering this approach, it is important to ensure that all relevant parameters and material attributes that have a potential to impact product quality are monitored and equipment used remains qualified in order to assure a stable process. [...] (Leitlinie ICH Q12 Kapitel 3.2.3.1)

Der „*performance-based approach*“ ist der fortschrittlichste Ansatz zur Gewinnung von Prozessverständnis und -wissen. Er setzt eine systematische und wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Prozess voraus. Einzelne Prozessschritte sind sauber konzipiert und für sich in einer prozessorientierten Risikoanalyse in ihrer Kritikalität bewertet. Die Input-Parameter CQA und CPP sind benannt und experimentell belegt. Klare, nachvollziehbare und valide Entwicklungs- oder Transferberichte liegen vor.

Initiale Prozessvalidierungen berücksichtigen in ihrem Design vorab festgelegte Bereiche, und werden so konzipiert, dass „*worst case*“ Bedingungen überprüft werden. Damit wird für die laufenden Produktionen auch sichergestellt, dass alle Chargen, deren CQA und CPP innerhalb der gesetzten Spezifikationen liegen, der Endprodukt-Spezifikation entsprechen werden. Begriffe wie „*Normal Operating Range*“ (NOR), „*Design Space*“ (DSp), „*Proven Acceptable Range*“ (PAR), „*Established Conditions*“ (EC) sind definiert und spielen bei der Prozessentwicklung und laufenden Produktion eine Rolle².

Design Spaces sind bekannt und in Experimenten (Design of Experiments) festgelegt³. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass alle Änderungen innerhalb des (in der Zulassung gemeldeten) Design Spaces weder anzeige- noch genehmigungspflichtig sind. Sie können damit innerhalb des Qualitätssystems über ein einfaches Change Control Verfahren umgesetzt werden, und sind nicht zulassungsrelevant.

Kontrollstrategie: Insgesamt spielt die Entwicklung des Herstellungsprozesses und eine individuell abgestimmte Kontrollstrategie eine zentrale Rolle. Die Philosophie lautet „*Quality by Design*“, das heißt, das zuverlässige und beständige Erreichen einer gewünschten Produktqualität ist vorrangig.

Es müssen damit nicht mehr alle erfassbaren Variablen (Input, Output) bei jeder Charge erfasst werden. Eine gezielte Skip-Lot Strategie kann eingesetzt werden, das heißt, nicht alle Parameter einer Spezifikation werden bei jeder Charge geprüft.

Für die Chargenfreigabe spielen nicht nur die für die freizugebende Charge erhaltenen Daten eine Rolle. Laufende Trendanalysen begleiten die Chargenbeurteilung. Die Kontrollstrategie beinhaltet somit stets eine kontinuierliche und aussagekräftige Prozessverifizierung („*continuous process verification*“).

Eine derart tiefgehende Prozesskenntnis eröffnet die Möglichkeit des Einsatzes der „*Process Analytical Technology*“ (PAT); das bedeutet im Prinzip, dass eine Chargenfreigabe allein auf der Kenntnis des während der Herstellung erhaltenen Datenpools möglich ist, ohne das Endprodukt analytisch kontrollieren zu müssen („*real time release testing (RTRT)*“, „*parametric release*“, „*parametrische Freigabe*“). Ein derartiges Vorgehen ist bei Produkten interessant, welche zeitlich unmittelbar nach der Herstellung dem Patienten verabreicht werden, wie zum Beispiel Radiopharmaka oder prozessierte Blutzubereitungen, und eine Endkontrolle relevanter Parameter wie zum Beispiel Sterilität zeitlich oder von der erforderlichen Probenmenge her nicht

² Questions and answers: Improving the understanding of NORs, PARs, DSp and normal variability of process parameters, EMA/CHMP/CVMP/QWP/354895/2017, 06. Juni 2017

³ Questions and Answers on Design Space Verification, FDA, EMA joint document, EMA/603905/2013, 24. Oktober 2013

möglich ist^{4,5}. Die Revision des Anhang 17 zum EU-GMP-Leitfaden eröffnet die Möglichkeit einer solchen Strategie für die Anwendung der parametrischen Freigabe für die Routinefreigabe im Endbehältnis sterilisierter Behältnisse unter Verzicht auf die finale Prüfung auf Sterilität⁶.

QOS: Sofern bei der Produktion bereits Parameter (CQA, CPP) außerhalb des validierten Bereiches liegen („*edge of failure*“) ist eine Nichtkonformität der hergestellten Charge mit der Spezifikation erwartbar. Umgekehrt kann mit einer hohen statistischen Sicherheit davon ausgegangen werden; sind alle Parameter innerhalb des spezifizierten (und validierten) Bereichs, kann ohne weitere Untersuchung von Zwischen- oder Endprodukten von einem spezifikationskonformen Endprodukt ausgegangen werden.

Diskussion des „performance-based approach“

Zusammenfassend basiert der *„performance-based approach“* auf einer Kontrollstrategie, welche auf der Basis vorhandenen Prozesswissens erarbeitet worden ist. Ziel ist die Voraussage, dass wenn alle im Laufe der Herstellung erfassten Parameter (CQA, CPP) in einem vordefinierten und durch Entwicklungs- und Validierungsstudien abgesicherten Bereich liegen, die Charge mit einer hohen statistischen Wahrscheinlichkeit spezifikationskonform ist.

Zulassungsrelevante Änderungen der „Established Conditions“

In der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sind entsprechend der Legaldefinition des Artikels 2 (Begriffsbestimmungen) Änderungen im Sinne der Verordnung alle *„inhaltlichen Änderungen der Angaben und Unterlagen“* von Angaben in der Zulassung, welche im Rahmen der Beantragung einer Genehmigung zum Inverkehrbringen gemacht werden. Details der Zulassungsänderungen und deren Kategorisierung (geringfügige Änderung des Typs IA, geringfügige Änderung des Typs IB, größere Änderung des Typs II, Zulassungserweiterung) sind in den entsprechenden Durchführungsleitlinien zur Verordnung (EG) 1234/2008 festgelegt. Für alle denkbaren (zulassungsrelevanten) Änderungen sind spezifische Bedingungen und einzureichende Unterlagen benannt. Die einzureichenden Unterlagen sind als unterstützende Dokumente („*supportive information*“) zu werten. Diese unterstützenden Dokumente flankieren eine Änderung im Herstellungs- oder Prüfverfahren in der Regel dadurch, dass geeignete Chargenuntersuchungen, Stabilitätsstudien oder Validierungen nach der Änderung belegen, dass die vorgeschlagene Änderung keinen nachteiligen Einfluss auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels haben. Im Prinzip sind diese Unterlagen als Ergänzung zu den Entwicklungsstudien zu sehen, *„die durchgeführt wurden, um nachzuweisen, dass die Darreichungsform, die Formulierung, der Herstellungsprozess, das Verschlussystem für das Behältnis, die mikrobiologischen Eigenschaften und die Verwendungs-*

*hinweise für den Verwendungszweck geeignet sind, der im Zulassungsantrag angegeben wurde“*⁷.

Eine Gesamtübersicht welche Angaben im CTD als ECs sind und welche Angaben als *„supportive information“* zu verstehen sind gibt Leitlinie ICH Q 12 *„Appendix 1: CTD sections that contain ECs“*.

Sind die ECs bekannt, so stellt sich bei allen Änderungen die Frage, wie diese der Zulassungsbehörde zu melden sind. Die Leitlinie ICH Q12 stellt hier einen Entscheidungsbaum zur Verfügung (Abbildung 3). Im Prinzip läuft es darauf hinaus, dass alle Änderungen von Parametern, welche nicht als ECs identifiziert worden sind, nicht zulassungsrelevant sind. Sie wären gegebenenfalls nur in der Produktqualitätsüberprüfung zu erörtern (Wirkstoffe: EU-GMP-Leitfaden Kap. 2.6, Arzneimittel EU-GMP-Leitfaden Teil I Kapitel 1.10 (v)).

Alle Änderungen an ECs sind entsprechend ihrer Kritikalität zu bewerten und der Zulassungsbehörde lediglich mitzuteilen („*notification*“) oder vorab durch die Behörde zu genehmigen („*prior approval*“).

Bei diesem Vorschlag der Leitlinie ICH Q12 ist anzumerken, dass die prinzipielle Einteilung der zu meldenden Zulassungsänderungen im Wesentlichen dem EU Recht entspricht; maßgeblich aber ist die EU-Rechtsprechung an dieser Stelle (Verordnung 1234/2008), und nicht die Leitlinie ICH Q12.

Product Lifecycle Management (PLCM) Document

The PLCM document outlines the specific plan for product lifecycle management that includes the ECs, reporting categories for changes to ECs, PACMPs (if used) and any post-approval CMC commitments. Its purpose is to encourage prospective lifecycle management planning by the MAH and to facilitate regulatory assessment and inspection. The PLCM document should be updated throughout the product lifecycle as needed.

The PLCM document serves as a central repository in the MAA for ECs and reporting categories for making changes to ECs. (Leitlinie ICH Q12 Kapitel 5)

Neu und nicht in der EU Rechtsprechung verankert ist das PLCM-Dokument. Dieses soll über die gesamte Lebensdauer eines Arzneimittels als zentrales Register geführt werden und enthält alle ECs sowie deren Zulassungsrelevanz bei Änderungen („*notification*“ bzw. „*prior approval*“). Ferner sollen das Veränderungsmanagementprotokolls („*post-approval change management protocol*“) (PACMP)) und alle relevanten Erklärungen des Zulassungsinhabers enthalten sein, die sich auf Pro-

⁴ Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA), Pharmaceutical CGMPs, September 2004

⁵ Reflection Paper: Chemical, pharmaceutical and biological information to be included in dossiers when Process Analytical Technology (PAT) is employed, European Medicines Agency, EMEA/INS/277260/2005, 20. März 2006

⁶ Anhang 17 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Echtzeit-Freigabepfung und parametrische Freigabe (BAnz AT 1112.2018 B2)

⁷ Richtlinie 2001/83/EG vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67) in der aktuellen Fassung, Anhang I Analytische, toxikologisch-pharmakologische und ärztliche oder klinische Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln, Kapitel 3.2.2.2. (Pharmazeutische Entwicklung)

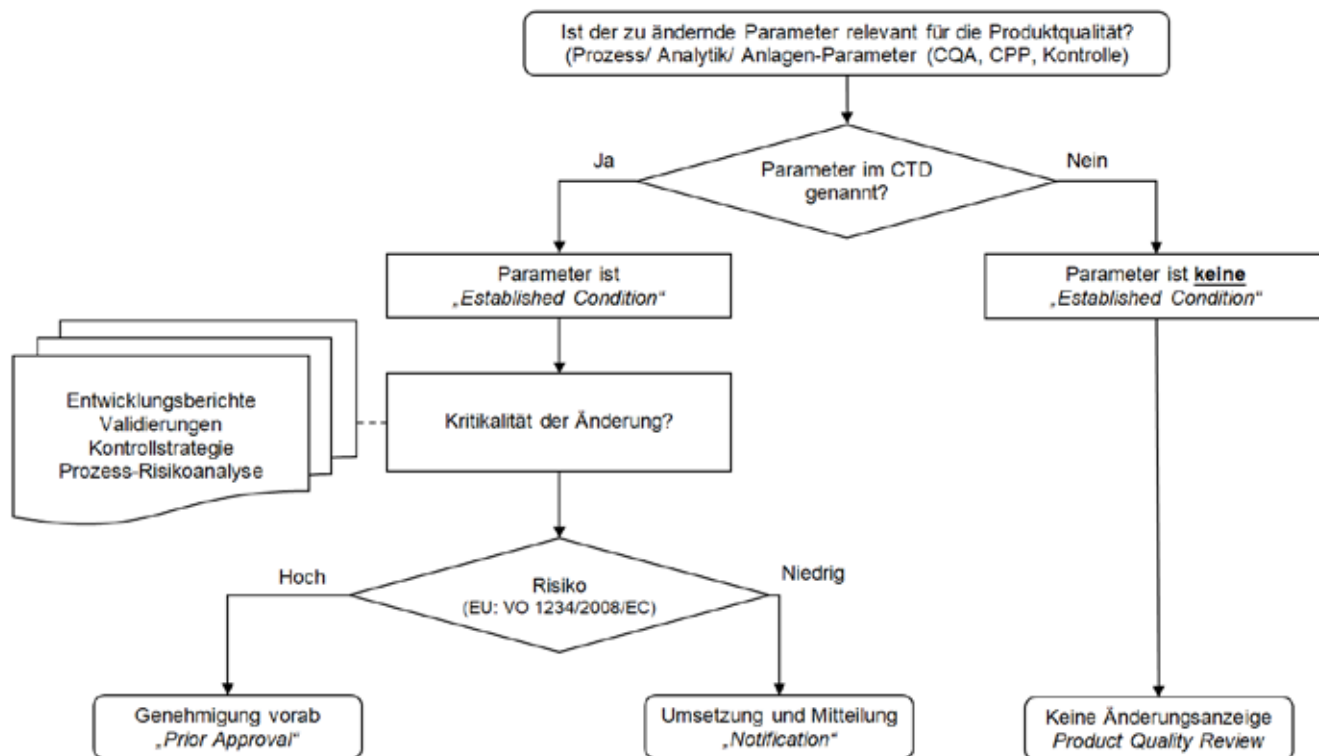


Abbildung 3: Entscheidungsbaum für die Meldung von Änderungen von ECs, deutsche Übersetzung in Anlehnung an Leitlinie ICH Q12 (vergleiche Leitlinie ICH Q12 Figure 1: Decision Tree for Identification of ECs and Associated Reporting Categories for Manufacturing Process Parameters)

duktqualität und nach Änderungen durchzuführende Studien beziehen („post-approval CMC commitments“). Ein Beispiel eines PLCM findet sich in Leitlinie ICH Q12 Annex IF.

Implementierung der Leitlinie ICH Q12 in das arzneimittelrechtliche Regelwerk der EU

Die Implementierung der Leitlinie ICH Q 12 soll in allen ICH-Mitgliedsbehörden und -staaten erfolgen. In der EU existiert bereits ein umfassendes Regelwerk, welches erweitert und angepasst werden müsste, um sowohl die ECs als auch das PLCM-Dokument mit aufzunehmen. Damit rückt das seit 2006 unverändert etablierte Common Technical Document (CTD) in den Fokus; eine Klarstellung bezüglich der Aufteilung der Angaben zu einem Arzneimittel im Zulassungsdossier wäre hilfreich, um rechtlich verbindlich ECs und „supportive information“ unterscheiden zu können.

Für die Etablierung des PLCM-Dokuments bietet es sich dann an, die in den Durchführungsleitlinien zur Verordnung 1234/2008 gemachten Änderungskategorien zu übernehmen.

In allen rechtlichen Vorgaben und Leitlinien für die Durchführung von Prozessvalidierungen ist der Begriff der ECs aufzunehmen. Entscheidend ist die Etablierung von sinnhaften Prozessrisikoanalysen, gleich welcher Methodik, welche CQA, CPP identifizieren und eine klare Kontrollstrategie präsentieren, und ebenfalls ECs von „supportive information“ unterscheiden.

Letztendlich aber bedeutet die Implementierung der Leitlinie ICH Q12 in den Alltag von Herstellung und Prüfung, vorhandene Anweisungen für das Änderungsmanagement zu überarbei-

ten. Gegebenenfalls bietet es sich an, eine separate Vorgabe für alle produktbezogenen Änderungen zu erstellen, welche die in der EU üblichen Änderungskategorien in Prozess und Analytik in einem PLCM-Dokument auflistet. Dieses PLCM-Dokument kann dann als Basis für alle Lohnherstellungsverträge Klarheit zwischen Lohnhersteller und Auftraggeber für durchzuführende Änderungen bringen.

Auch eine Überarbeitung der Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens für die Erstellung von Produktqualitätsüberprüfungen macht Sinn. In der Praxis zeigt es sich, dass häufig verschiedenste Parameter (In-Prozess-Kontrollen, Ergebnisse von Fertigproduktprüfungen) berichtet werden, ohne dass deren Relevanz bekannt ist. Zukünftig wäre ein systematisches Berichten von ECs anzustreben, sinnvollerweise auch als Trend.

Interessanterweise ist den ICH Mitgliedsbehörden und -staaten kein Termin für die Implementierung der Vorgaben der Leitlinie ICH Q12 gesetzt worden. Daher bleibt die Frage offen, wann tatsächlich mit einer Harmonisierung der Vorgaben zu Zulassungsänderungen zu rechnen ist.

Seminarempfehlungen

Handling Changes and Variations
Im Auftrag der ECA Academy
Live Online Training am 14./15. April 2021
Mehr erfahren: www.gmp-navigator.com