

# Erforderliche Unterlagen für die Bewertung eines PAT- Zulassungsvorganges

Dr. Andreas Grummel  
Mitglied der BfArM-PAT-Gruppe  
DPhG Fachgruppe Arzneimittelkontrolle  
Erlangen, 12.–13. Oktober 2007

# Allgemeine Aussagen

- Die nachfolgende Auflistung von Anforderungen ist als Hilfestellung zu verstehen und geht auf PAT-Unterlagen ein, die ein Design of Experiments (DoE) und die Spezifikation eines Design Spaces (DS) beinhalten.
- Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass bei jeder Art von PAT-Anwendung die alleinige Einhaltung der nachfolgenden Forderungen vollständig ausreicht.

# Allgemeine Aussagen

- Jede PAT-Anwendung bedingt eine separate auf den einzelnen Fall bezogene Beurteilung. Diese beinhaltet stets eine vollständige Risikobeurteilung durch den Antragsteller, für deren Nachvollziehbarkeit die vorgelegte Dokumentation inhaltlich ausreichen muss.
- Bei der angegebenen Einordnung in das CTD-Format handelt es sich lediglich um einen Vorschlag und nicht um eine zwingend einzuhaltende Struktur.

# Allgemeine Aussagen

- Nachfolgende Anforderungen sind auf Grundlage von Zulassungserfahrungen, wissenschaftl. Erkenntnissen, von uns bearbeiteten „Beispiel-Zulassungsdokumentationen“ aus der Industrie und aus einem Pilotprojekt, in dem DE als Rapporteur fungiert, erarbeitet worden.
- Dieses Papier dient zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich als Diskussionspapier.

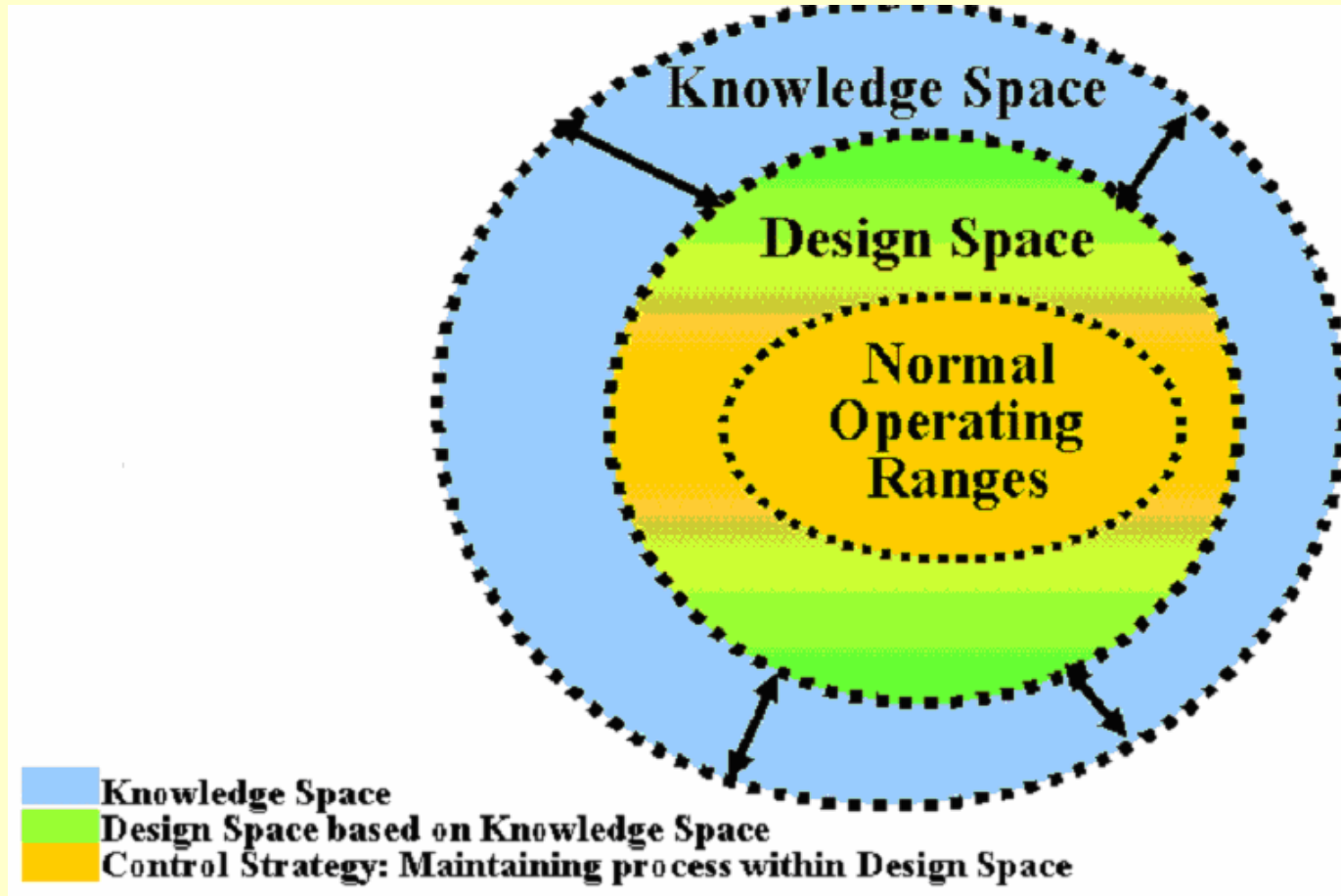
# Design of Experiments (DoE)

- Design of Experiments (statistische Versuchsplanung): DoE ist ein (mathemat. – statist.) Verfahren um mittels einer minimalen Anzahl von Versuchen statistisch signifikante Aussagen über die Effekte und Wechselwirkungen unabhängiger Faktoren zu erhalten.
- dient im Rahmen von PAT der Analyse des Einflusses kritischer Einflussfaktoren (Prozessparameter, Materialeigenschaften, etc.) und somit als Basis zur Festlegung eines DS.

# Design Space (DS)

- ICH Q8 Definition: „The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g. material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change...“
- Der DS beschreibt den festgelegten Bereich von Prozessparametern, bei dessen Einhaltung ein Produkt mit gleich bleibend ausreichender Qualität entsteht.
- Der DS ist ein virtueller Raum, der durch die Variabilitäten und Kombinationen kritischer Faktoren (z.B. Prozessparameter, Materialeigenschaften, etc.) gebildet wird.

# Design Space (DS)



# Design Space (DS)

- Die Maxima der Variabilitäten müssen durch mathemat. – statist. Modelle bestätigt und die eingesetzten Modelle müssen validiert sein.
- Einhaltung der Maxima / Grenzen muss in allen denkbaren Kombinationen zu einem Produkt mit gleich bleibend ausreichender Qualität führen.
- Ein als geeignet belegter DS kann die Basis für parametr. Freigabe u. / o. RTR sein.



# Design Space (DS)

## Vorteile und/oder Nutzen eines Design Spaces

- größere Flexibilität bei
  - Eigenschaften der verwendeten Materialien
  - Herstellungsprozess, z.B. weniger Änderungsanzeigen
- verstärkte Entwicklung
  - mehr Kenntnisse über Prozessabläufe und Produkt
  - Robustheit der Prozesse und des Produktes
  - erhöhte Prozessüberwachung (PAT Konzept)
  - gleichförmigere Produktqualität (?)

# Quality by design

- Das Fertigprodukt wird entwickelt, um Patientenbedürfnisse zu befriedigen und Anforderungen an Produkteigenschaften sicher zustellen.
- Der Prozess wird entwickelt, um kritische Qualitätsattribute des Produktes zu erkennen.
- Die Auswirkungen der Eigenschaften der Ausgangsmaterialien und der Prozessparameter wird verstanden.
- Kritische Ursachen der Prozessvariabilität werden identifiziert und der Prozess wird besser gesteuert.

# Quality by design

- Prozessüberwachung erfolgt kontinuierlich und wird aktualisiert, um eine gleich bleibende Qualität abzusichern.
- Konzeption des Fertigproduktes sollte in der frühen Phase der Entwicklung beginnen.
- Dieses kann als ein sich wiederholender / dynamischer Prozess angesehen werden.
- Quality by design steht für ein volles Verständnis des Produktes und der Prozessabläufe.

# Inhaltsverzeichnis

- 1. Pharmazeutische Entwicklung (Modul 3.2.P.2)**
  - a) Allgemeine Grundlagen**
  - b) Entwicklung des Herstellungsprozesses  
(Module 3.2.S.2.6 und 3.2.P.2.3)**
  - c) Entwicklung der Inprozesskontrollen  
(Modul 3.2.P.2.3)**
- 2. Herstellung (Module 3.2.S.2 und 3.2.P.3)**
- 3. Kontrolle des Wirkstoffes (Modul 3.2.S.4) und  
Kontrolle der Hilfsstoffe (Modul 3.2.P.4)**

# Inhaltsverzeichnis

- 4. Kontrolle des Wirkstoffes (Modul 3.2.S.4) und Kontrolle des Fertigarzneimittels (Modul 3.2.P.5)**
- 5. Stabilität (Module 3.2.S.7 und 3.2.P.8)**

# 1. Pharmazeutische Entwicklung

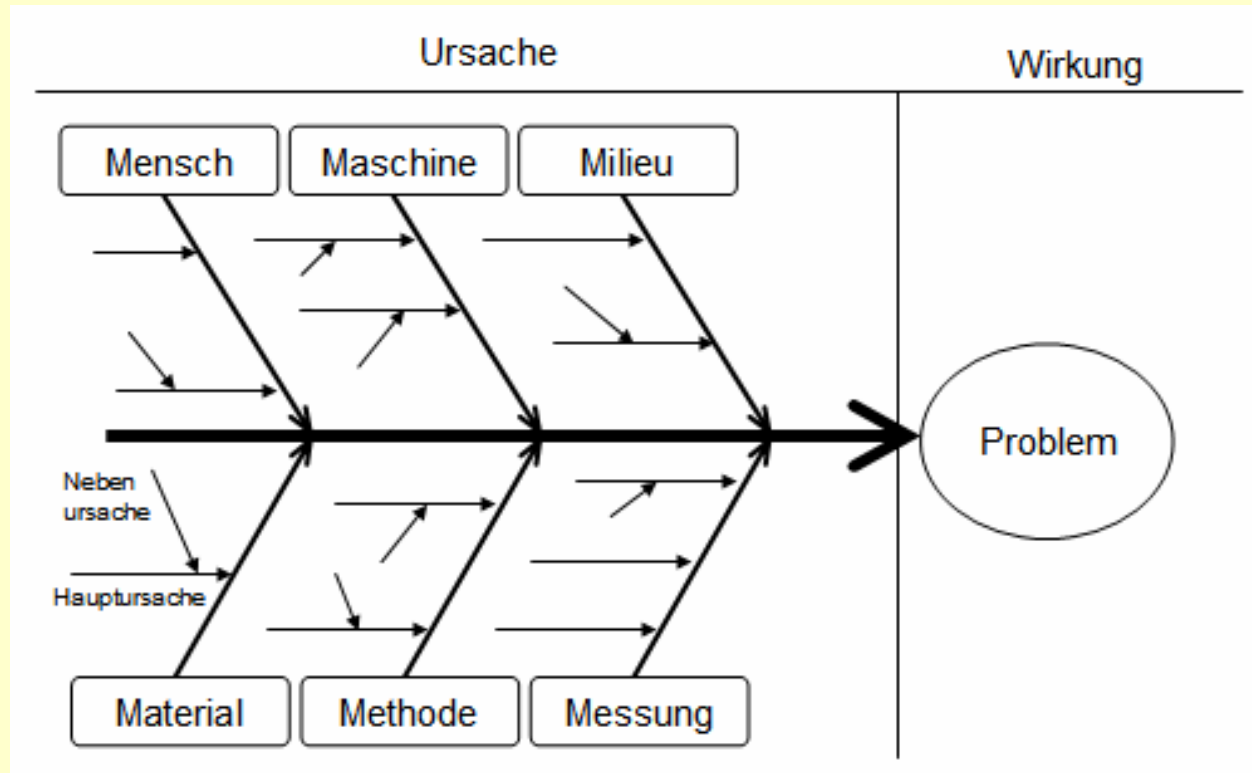
## a) Allgemeine Grundlagen

- wesentlichen Kernpunkte der PAT-Strategie sollen kurz und übersichtlich dargestellt werden.
- Konventionellen Spezifikationen als Basis für die PAT-Entwicklung (alle für das Produkt wesentlichen konventionellen Spezifikationen müssen daher aufgelistet werden)
- Auflistung aller Parameter der Herstellung (Wirkstoff / Produkt), die einen Einfluss auf die Qualität (siehe konventionelle Spezifikation) des Wirkstoffes / Arzneimittels haben können. Dies kann in Form eines Ishikawa/Fishbone-Plots erfolgen.

# 1. Pharmazeutische Entwicklung

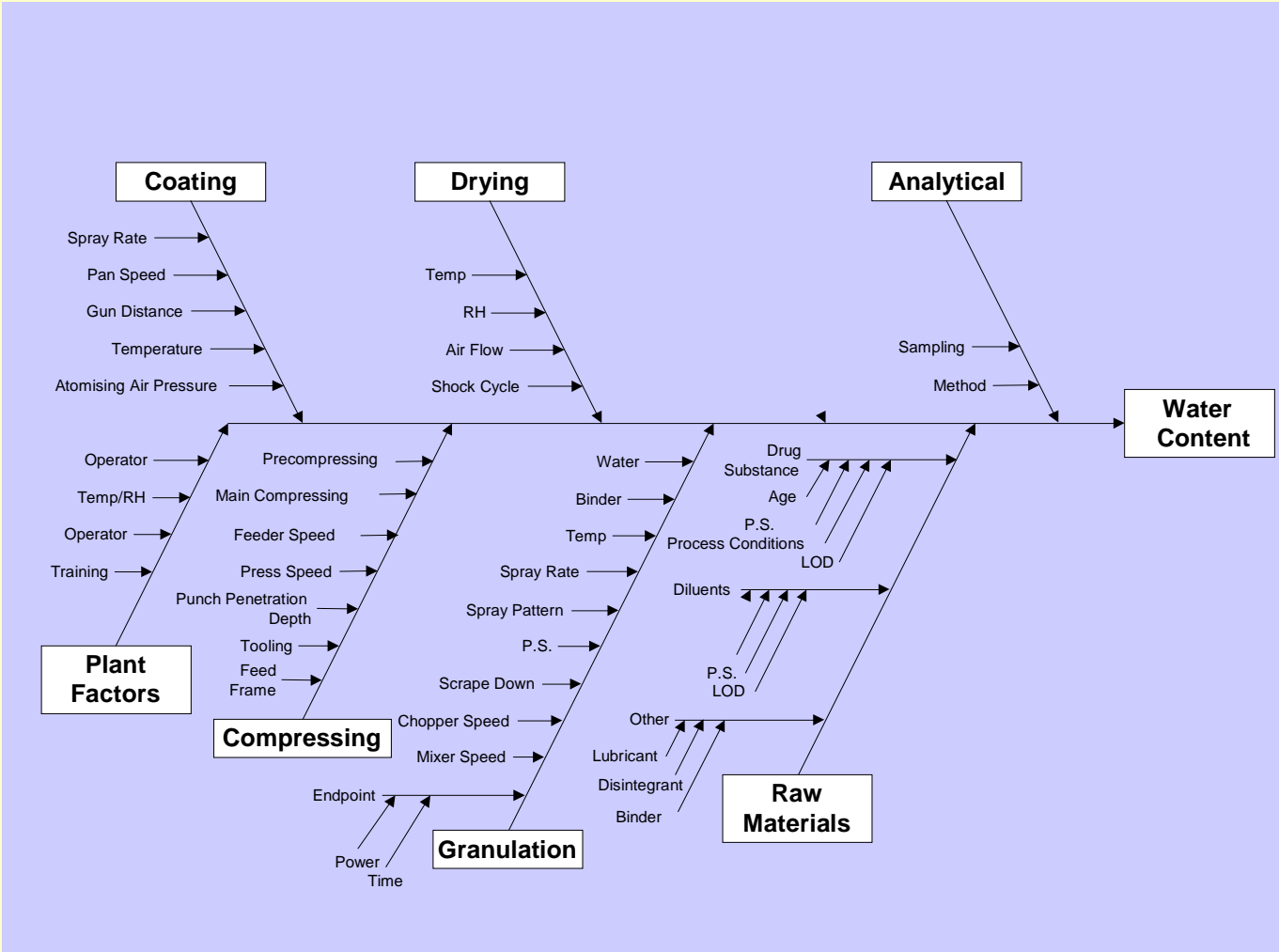
## a) Allgemeine Grundlagen

### Ishikawa/Fishbone-Plot



# 1. Pharmazeutische Entwicklung

## Ishikawa/Fishbone-Plot





# 1. Pharmazeutische Entwicklung

## a) Allgemeine Grundlagen

- Durch Auswertung bestimmter Formen einer Risikoanalyse oder bestimmter statistischer Versuchspläne ist jeder Parameter zu beurteilen.
- Eindeutige Angaben, ob und wie diese Parameter interagieren, z.B. mittels geeigneter Versuchsplanung oder MVDA. Ergebnisse sowie Details zu ihrer Durchführung sind vorzulegen.

# 1. Pharmazeutische Entwicklung

## a) Allgemeine Grundlagen

- Wird ein Design Space etabliert, muss dieser eindeutig beschrieben werden.
- Festlegung des Design Space muss auf Grund der Auswertung eines statistischen Versuchsplans die zu fordernden Qualitätseigenschaften des Arzneimittels sicherstellen.
- Als Referenzzielkriterien gelten die analytischen Methoden und die Spezifikationen des Arzneimittels (Produktes).

# 1. Pharmazeutische Entwicklung

## b) Entwicklung des Herstellungsprozesses

- Beantragter DS muss klar und eindeutig festgelegt werden, auch wenn mehrerer statistische Versuchspläne angewendet werden.
- Bei verschiedenen Wirkstoffherstellern / Produktherstellern bzw. verschiedenen Gerätschaften (Wechsel von Funktionsprinzipien) ist darauf zu achten, dass diese im DS festgelegt sind.
- Chargengröße (z.B. nach Scale up) sowie Fertigungsgeräte sind entweder unveränderbar festgelegt oder in den Studien zur Etablierung des Design Space berücksichtigt.

# 1. Pharmazeutische Entwicklung

## c) Entwicklung der Inprozesskontrollen

- Angaben zum Probenumfang mit Begründung.  
(Stichprobenplan)
- Angaben zur Prüfhäufigkeit mit Begründung.  
(Stichprobenplan)
- Prüfmethoden sind anzugeben und ausreichend  
detailliert zu beschreiben.
- Angabe des Messkonzepts (in-line, on-line, at-line).

# 1. Pharmazeutische Entwicklung

## c) Entwicklung der Inprozesskontrollen

- Begründung der Auswahl der eingesetzten Messmethoden und der Messkonzepte. Die im DoE gefundenen kritischen Faktoren sind zu berücksichtigen.
- Angaben zur Validierung der analytischen Methoden.
- Darstellung, welche Parameter der Herstellung einen Einfluss auf die eingesetzten Analysenmethoden haben könnten. Untersuchung relevanter Einflussgrößen auf die Messergebnisse.

## 2. Herstellung

- Alle relevanten Herstellungsparameter, für die kein Design Space etabliert wurde, müssen spezifiziert werden.
- Ebenso müssen alle Herstellungsschritte, die nicht dem Design Space unterliegen, ausreichend beschrieben werden.

## 3. Kontrolle des Wirkstoffes und Kontrolle der Hilfsstoffe

- Alle jene physikalischen und chemischen Eigenschaften, die einen Einfluss auf den Herstellungsprozess oder die Analysenmethoden haben (ggf. z.B. Teilchengrößenverteilung, Teilchen-Oberflächenform, Modifikation, unterschiedliche chemische Zusammensetzungen, etc.) und die nicht eindeutig als ohne Einfluss eingestuft wurden, sind zu spezifizieren.
- Als Spezifikation muss dabei entweder die konkrete Eigenschaft der bisherigen Rohstoffchargen oder der belegte Design-Space festgelegt werden.

## 4. Kontrolle des Wirkstoffes und Kontrolle des Fertigarzneimittels

- Qualitätsparameter, die weiterhin über konventionelle Methoden geprüft werden, müssen unter Benennung der angewandten analytischen Methoden und Grenzen in der Fertigarzneimittel-Freigabespezifikation gesondert aufgeführt werden. Dies gilt in gleichem Maße für die Wirkstoffprüfung.



## 5. Stabilität

- Nach derzeitigem Diskussionsstand bleiben sämtliche Haltbarkeitsstudien durch PAT unbeeinflusst. Es bleibt bei den konventionellen Spezifikationen, Prüfplänen und Prüfmethoden.

## Erforderliche Unterlagen für die Bewertung eines PAT-Zulassungsvorganges

Ich bedanke mich für Ihre  
Aufmerksamkeit!!!