



“Out-of-Specification“ (OOS) Ergebnisse: Die FDA Guidance und andere Vorschriften

**Symposium FG Arzneimittelkontrolle und
Pharmazeutische Analytik
12./13. Oktober 2007, Erlangen**



Pharma solutions for tomorrow, today.

Inhalt

- Das Barr Urteil
- Die Final FDA OOS Guidance vom Oktober 2006
- Die Erwartungen der FDA an Ablauf und Durchführung von OOS-Untersuchungen & die Laboruntersuchung in der Praxis
- Einige Sonderfälle
- Internationale und Europäische Regelungen zu OOS Ergebnissen

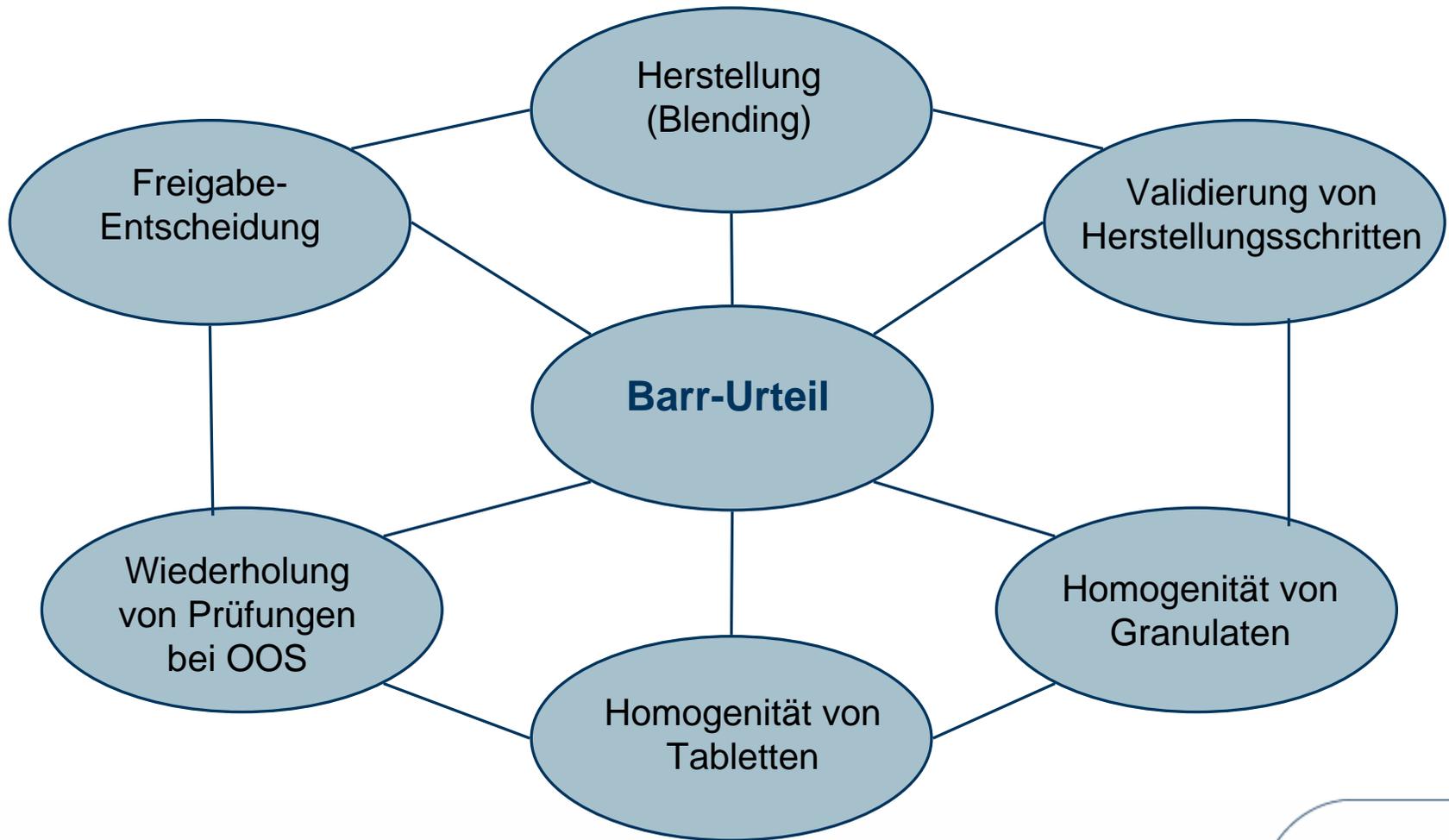
“Barr-Urteil”

Newark (NJ) District Court, Judge A. Wolin, 4. Februar 1993

- 80seitige Entscheidung zur Interpretation der cGMPs
- Entscheidung in 2 Verfahren
FDA ⇒ Barr ; Barr ⇒ FDA
- “Science versus Law“
- **rechtlich verbindlich nur für diesen Fall!**
- **aber:** Generell übertragbar als “Stand der Wissenschaft“

www.gmp1st.com/barrsum.htm

“Barr-Urteil”



“Barr-Urteil“

Definition “Out of Specification”

- „Laborfehler“ (offensichtlich / nicht offensichtlich)
 - > fehlerhafte Prüfung?
 - > falsche / falsch behandelte Probe?
 - > unzureichendes analytisches Verfahren?
 - > falsch gesetzte Spezifikationen?
- fehlerhaftes Produkt durch einmalige Abweichung bei der Herstellung
- fehlerhaftes Produkt durch generell fehlerhaften Herstellprozess

FDA-Guidances

- Guide to the Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories (July, 1993)
Part 5. Failure (Out of Specification) Laboratory Results
www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/pharm.html
- Proposed Revision cGMPs (21 CFR 211)
§ 211.192; (May 1996)
Production, Control, and Laboratory Record Review and Investigation of Discrepancies
www.gmp1st.com/dr96.pdf
- Draft Guidance for Industry: Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production (September 1998)
auf FDA Website nicht mehr abrufbar!

Draft FDA-Guidance – Mythen und Missverständnisse

- Keine erneute Probenahme möglich.
- Jeder Wert außerhalb eines Sollwertes ist ein OOS Ergebnis und muss entsprechend der Guidances abgearbeitet werden.
- Keine Mittelwertbildung aus Einzelmessungen (“replicates”).
- Wenn Mittelwertbildung aus Einzelmessungen dann muss jeder Einzelwert den Spezifikationen entsprechen.

FDA-Guidances – Mythen und Missverständnisse

- Eine negative Laboruntersuchung bedeutet “inconclusive result“. Falls eine Bestätigungsanalyse spezifikationskonform ist, kann man sofort ein x-fach Retesting anschließen. Weitergehende Untersuchungen in der Produktion müssen nur bei Misserfolg dieses Retesting eingeleitet werden.
- Ein Retesting muss immer mindestens 6 unabhängige Analysen umfassen.
- Alle Ergebnisse eines Retesting müssen spezifikationskonform sein um eine Chargenfreigabe zu ermöglichen

FDA Final Guidance

- 600 Kommentare zur Draft Guidance
 - ständige Quelle von Fehlinterpretationen auf beiden Seiten
- Draft PDA Technical Report 10/2005
- FDA Kommentare zum Draft PDA Technical Report 12/2005
- **FDA, Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production (final) October 2006**

www.fda.gov/cder/guidance/3634fnl.pdf

Final FDA OOS Guidance - Gültigkeitsbereich

Dramatische Einengung des Scopes!

- ***...chemistry-based laboratory testing of drugs regulated by CDER.***

→ Rx & OTC Arzneimittel, Generika – inklusive fluoridhaltige Zahncremes oder Sonnencremes aber auch monoklonale Antikörper zur in vivo Anwendung, therapeutisch genutzte Proteine, einige Immunmodulatoren und Wachstumshormone.

→ sinngemäß auch für die entsprechenden Wirkstoffe (APIs).

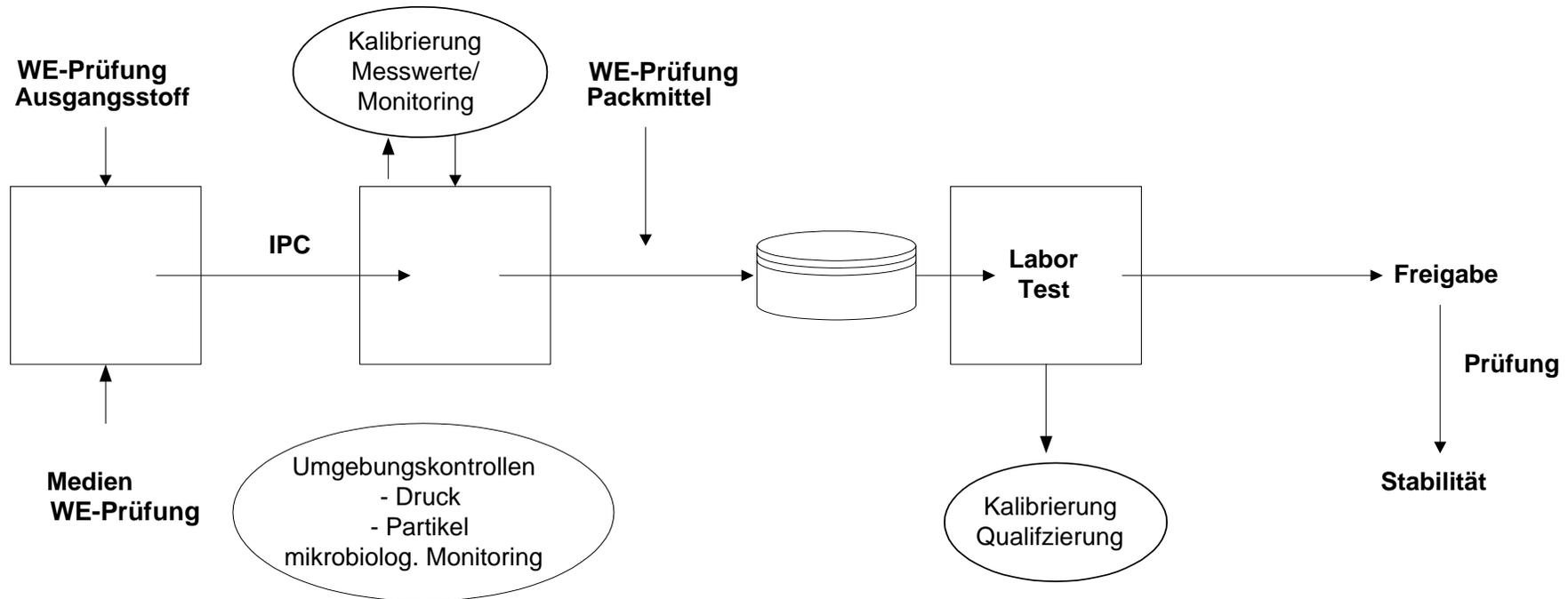
Nicht im Scope:

- ***biological assays (e.g., in vivo, immunoassays) & any microbiological tests!!!!***

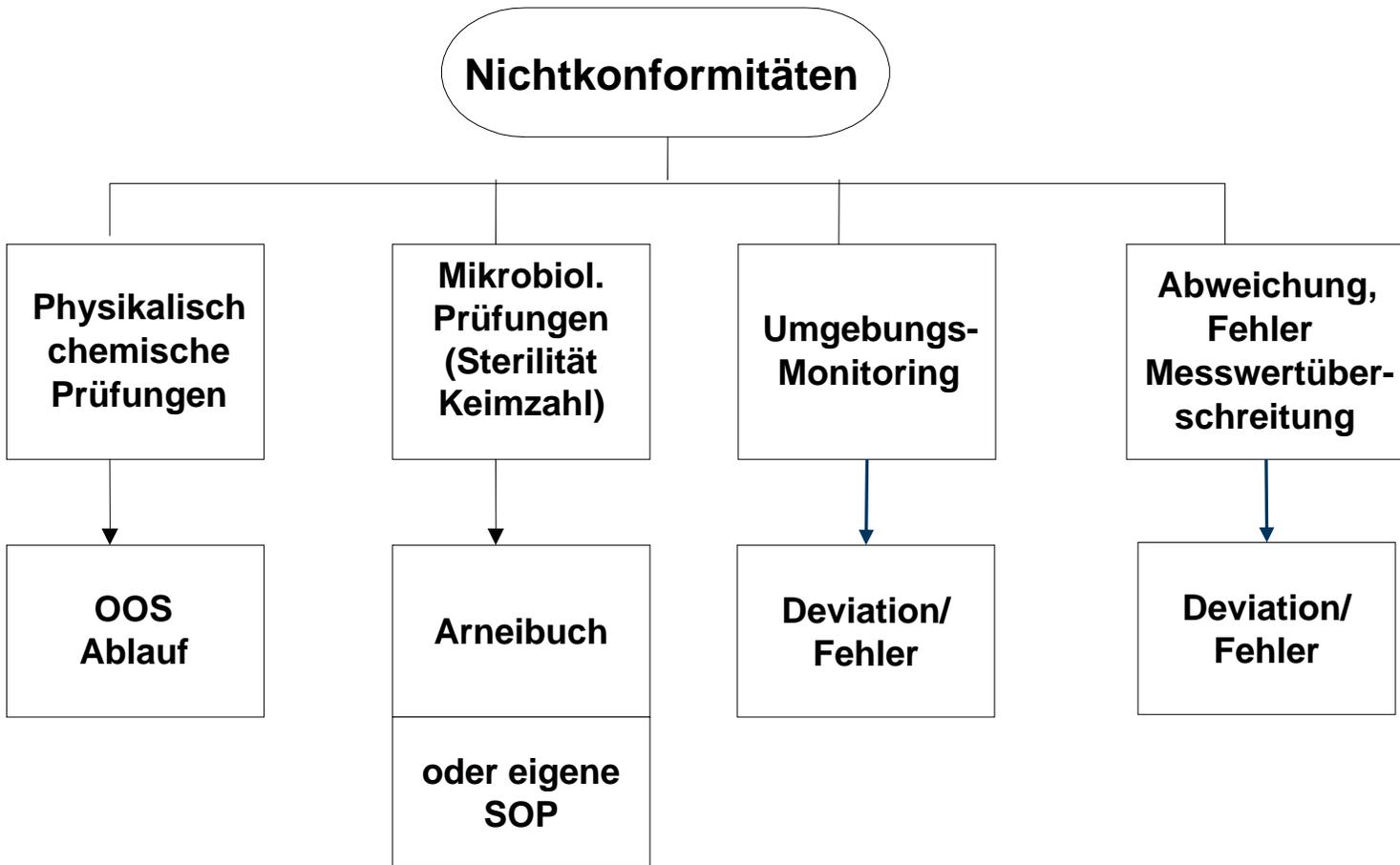
Final FDA OOS Guidance - Schwächen

- Fokussiert auf chromatographische Gehaltsbestimmungen und quantitative Reinheitsprüfungen → Bestimmung von **variablen** Messgrößen
- Die Guidance ist nicht oder nur bedingt anwendbar bei dichotomen Akzeptanzkriterien
 - > Identitätstests
 - > Prüfungen von **diskreten** Messwerten (AQL Prüfungen)
 - > Hybridprüfungen (Gleichförmigkeit des Gehaltes, Dissolution...)

Final FDA OOS Guidance - Gültigkeitsbereich



Nichtkonformitäten



Final FDA OOS Guidance - Erwartungen

Der Ablauf der Untersuchung bei OOS-Resultaten muss in einer SOP festgelegt sein:

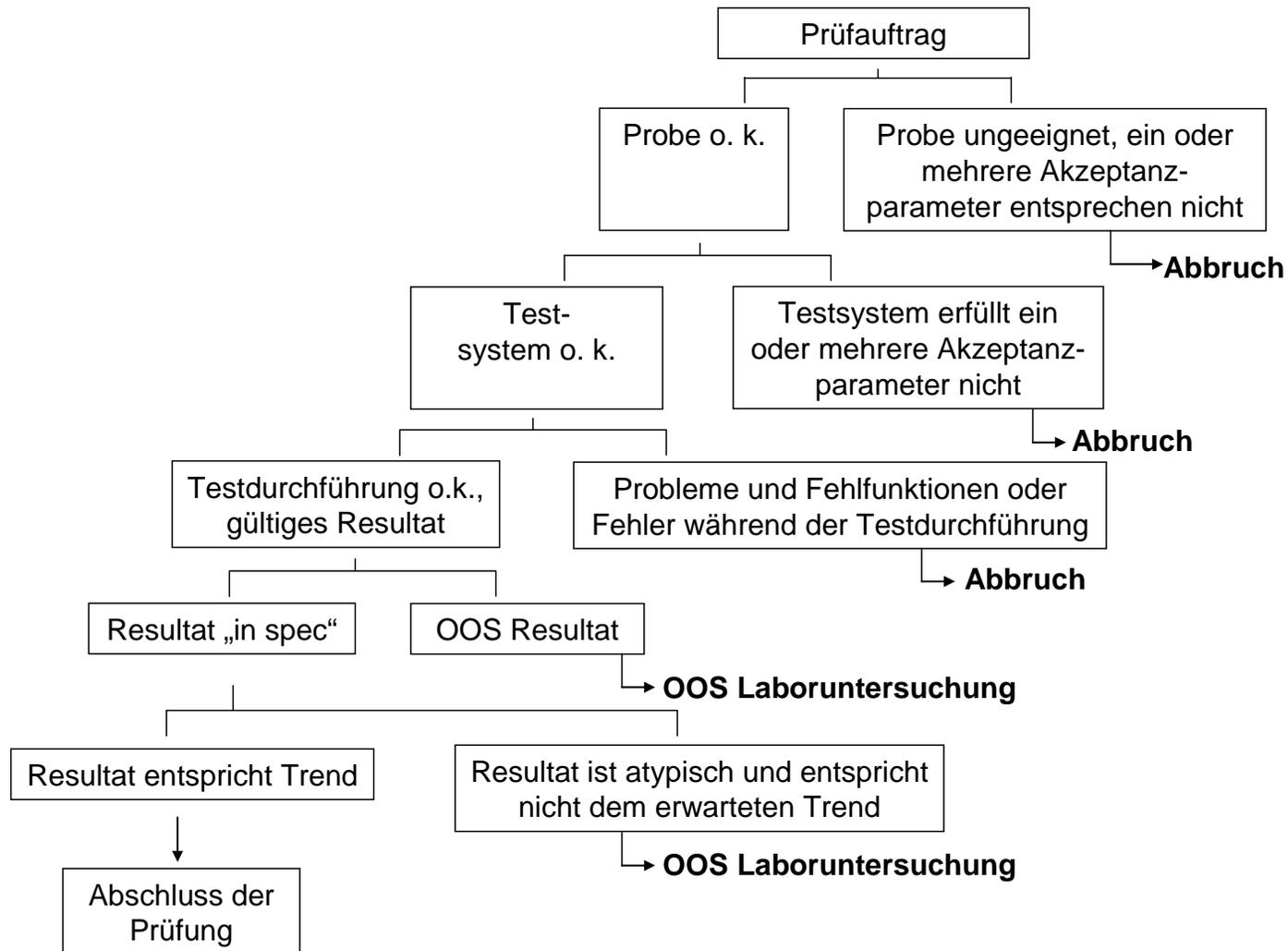
- Verantwortlichkeiten
- formaler Ablauf
- Methodik
- Zeitrahmen
- Entscheidung
- Dokumentation

Final FDA OOS Guidance - Erwartungen

Klare Konsequenzen bei bestätigtem OOS Resultat

- für diese Charge
- für andere Chargen des gleichen Produktes bzw. für andere Produkte
- sofortige Korrekturmaßnahmen
- Einleiten von Präventivmassnahmen zur Verhinderung einer Wiederholung des Fehlers
- keine „**individual considerations**“

Abweichungen bei Testdurchführung



OOS Laborinterne Untersuchung

Auftreten eines OOS Resultates → Laboruntersuchung (**Level 1**)

- Abarbeitung Laborcheckliste
- Erneute Prüfung des Originalmusters
- Eventuell neue Reagenzien, anderer Laborant
- Prüfung von Vergleichsproben (Vergleichs/Referenzmuster, frühere Chargen (**cave!**), Standardsubstanz...) zur Verfahrens-/Geräteüberprüfung.

Diese Analysen dienen ausschliesslich zur Klärung, ob eventuell ein Fehler bei der Durchführung der Analyse gemacht wurde. Ein „gutes“ Resultat darf nicht das ursprüngliche OOS-Ergebnis ersetzen!

Laborfehler - Substitution

Bei **nachgewiesenem** oder **plausiblen** Laborfehler:

- Korrektur der fehlerhaften Berechnung
- Wiederholungsanalyse unter Ausschuss des Fehlers (gleiche Probelösung oder gleiches Muster)
- das erste („initiale“) OOS-Ergebnis wird invalidiert und ersetzt (Substitution)
- Dokumentation in den Rohdaten!
- Massnahmen zur Fehlervermeidung (Schulung, Verbesserung der Prüfanweisung) einleiten und dokumentieren
- nicht bei nur vermutetem (**“suspected“**) Laborfehler!

Final FDA OOS Guidance - Erwartungen

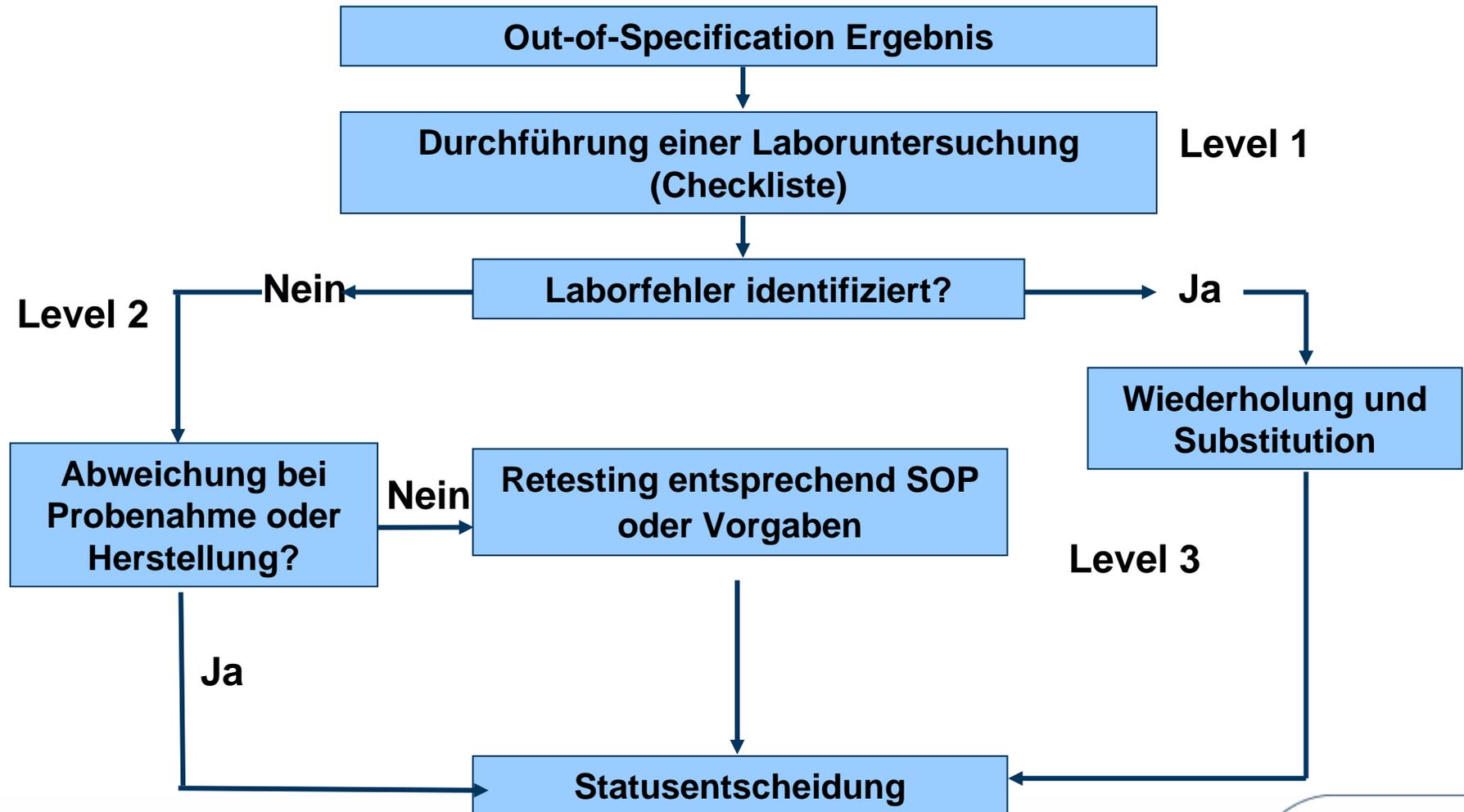
Kann ein Laborfehler nicht nachgewiesen werden, darf **kein** sofortiger Retest mit erweitertem Probenumfang erfolgen!

- Zuerst “full-scale investigation“ (Probenahme, Herstellung)



*When evidence of laboratory error remains unclear, a **full-scale OOS investigation should be conducted** by the manufacturing firm to determine what caused the unexpected results. It should not be assumed that OOS test results are attributable to analytical error without performing and documenting an investigation.*

FDA Erwartungen - 3 Phasenmodell



Resampling

Falls eine falsche Probebehandlung als Ursache ermittelt werden konnte → neue Probe → Wiederholungsprüfung

Kritisch nur dann, wenn dadurch Inhomogenitäten verschleiert werden könnten. Daher

- nur in begründeten Fällen und entsprechend ursprünglichem Probezugplan!
- nur bei homogenem Material!
- Achtung bei Tests, mit denen Gleichförmigkeit/Homogenität geprüft werden soll!

Full Scale Investigation – fehlerhafte Charge

- Ist das OOS-Ergebnis tatsächlich durch eine fehlerhafte Charge (Abweichung o.a.) verursacht, wird die Charge als nicht spezifikationskonform bewertet
 - > Reprocessing
 - > Rework
 - > Vernichtung
 - > Freigabe?
- Korrekturmaßnahmen definieren und umsetzen
- Die Sperrung und Vernichtung einer Charge entbindet nicht von einer gründlichen Fehlersuche und der Einleitung von Korrekturmaßnahmen!

Full Scale Investigation – fehlerhafte Charge

Produktmangel
Abweichung in der
Herstellung?

Einzelergebnis?
Bedienerfehler?
Geräteausfall?

Ungenügend entwickelt
und validierter Prozess?
Mehrfachabweichungen?

Fehlerhafter Ausgangs-
stoff/fehlerhafte Kompo-
nente?
-> Lieferantenreklamation

Final FDA OOS Guidance - Erwartungen

Kann in der “full-scale investigation“ auch kein Fehler nachgewiesen werden -> **“inconclusive result“**.

- Retesting mit voraus festgelegter Anzahl von Tests
 - > wissenschaftlich begründbar
 - > dem Problem angepasst
 - > vorab festgelegt
 - > in der OOS SOP oder im Untersuchungsplan fixiert sein

- alle Werte – auch ursprüngliches OOS Resultat – werden zur Bewertung der Charge herangezogen

Anzahl Retests

Fußnote des Barr Urteils “7 out of 8 might be enough“ → **keine** generelle Forderung!

Auch die final FDA OOS Guidance schreibt die Anzahl der Retests nicht vor!!!

Das in der final FDA OOS Guidance angegebene Beispiel basiert auf 7 Retests, das darf aber nicht als Vorgabe verstanden werden.

Viele Firmen schreiben generell 6 Retests vor. Es gibt aber auch (FDA überwachte) Firmen mit einer Forderung nach generell 2 Retests!

Final FDA OOS Guidance – Bewertung Retesting

Nicht explizit festgelegt!

- Aus einzelnen Passagen ist die Erwartung ableitbar, dass alle weiteren Tests in Rahmen des Retestings den Spezifikationen entsprechen müssen, um eine Freigabe der Charge zu rechtfertigen
- Möglichkeit: Anzahl der Retests so wählen, dass eine Aussage zum Konfidenzintervall ermöglicht ist. Liegt das Konfidenzintervall aller Tests innerhalb der Spezifikationsgrenzen, gilt die Charge als konform
 - Erfüllt die Forderung, dass alle Werte berücksichtigt werden!

Final FDA OOS Guidance - Mittelwertbildung

Mehrfachbestimmungen (“replicates“) und Mittelwertbildung sind Mittel zur Erzielung verlässlicher Resultate. Voraussetzung:

- homogene Proben / Probelösungen
- in der Prüfanweisung eindeutig festgelegt

z. B.:

- Mehrfacheinwaagen bei Titrationen
- Mehrfachinjektionen/Auftragungen (HPLC, GC, HPTLC, CE)
- Mehrfachmessungen bei Viskosität, opt. Rotation ...

Final FDA OOS Guidance - Mittelwertbildung

Mehrfachbestimmungen (Replicates) - Regeln

- nur das Endresultat wird gegen die Spezifikationen abgeglichen (“**reportable result**“)
- Die Einzelwerte müssen nicht zwingend in den Spezifikationsgrenzen liegen, aber
- die Mittelwertbildung ist nur erlaubt, wenn Einzelwerte plausible Streuung aufweisen (⇒ SOP, Prüfanweisung !)
- Entspricht dem Vorgehen nach **USP <1010> „Analytical Data - Interpretation and Treatment**

Final FDA OOS Guidance - Mittelwertbildung

Mittelwertbildung aus Testresultaten (“reportable results“)

- Nicht bei Tests, mit denen Gleichförmigkeit oder Eigenschaften einzelner Dosen geprüft wird (Dissolution, Content Uniformity, Granulathomogenität, Partikel ...)
- Ausnahme: Mitteln der Content Uniformity Werte für die Gehaltsbestimmung
- Generell nicht erlaubt ist die Mittelwertbildung aus Resultaten, die teilweise konform, teilweise nicht konform (OOS) sind

Eliminierung einzelner Ergebnisse nach Ausreißertests

- bei physikalisch-chemischen Tests nicht als **alleinige** Rationale zur Eliminierung von einzelnen Messergebnissen akzeptiert
- **USP <1010> „Analytical Data - Interpretation and Treatment:** *“An outlier test can never take the place of a thorough laboratory investigation.“*

Internationale und Europäische Vorgaben

- PIC/S Aide-Memoire: “Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories” (Dezember 2005)
- EU GMP Leitfaden Teil I
 - Kapitel 1 Qualitätsmanagement - Produktqualitätsüberprüfung
 - Kapitel 6 Qualitätskontrolle - Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

Verpflichtung zur Information der Behörde bei OOS Resultaten in der Stabilitätsprüfung bereits im Markt befindlicher Produkte

„Jedes bestätigte außerhalb der Spezifikation liegende Ergebnis oder ein signifikanter negativer Trend sollte den jeweils zuständigen Behörden gemeldet werden...“

Internationale und Europäische Vorgaben

- EU GMP Leitfaden Teil II (Wirkstoffe)

- Abschnitt 6 Dokumentation... - Prüfprotokolle

- Abschnitt 6 Dokumentation... - Überprüfung der Chargenprotokolle

- Abschnitt 8 Produktion und IPC - Inprozessprobenahme und -kontrollen

- Abschnitt 11 Laborkontrollen - Allgemeine Kontrollen

§§ 14 & 23 Prüfung

(4)*Alle Abweichungen im Prozess und **von der Festlegung in der Spezifikation** sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen.. .*

Europäische Erwartungen

- OOS Ergebnisse bei der Prüfung von Arzneimittel und Wirkstoffen müssen nach einer vorher festgelegten SOP untersucht werden
- Wichtige Elemente sind
 - > Ursachensuche
 - > Prüfung ob andere Chargen/Produkte betroffenen sind
 - > CAPA
 - > Trending und
 - > Bewertung im Rahmen der Freigabeentscheidung
- Erneute Prüfung und Probenahme müssen in der SOP geregelt sein

FDA final OOS Guidance versus Europäische Sicht

Die Europäische und Deutschen Vorschriften lassen im Gegensatz zur FDA Guidance Platz für ein stärker Produkt-, Problem und Verfahrensabhängiges Vorgehen. Interessanterweise wird diese Chance (fast) nicht genutzt!

Warum?

- “Need more Guidance“?
- Angst vor Verantwortungsübernahme?
- Suche nach „Rechssicherheit“?
- “Cover your Ass“ Mentalität?

Final FDA OOS Guidance - Verbindlichkeit

Contains Nonbinding Recommendations

*FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word **should** in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required. .*

Back up Slides – Schwächen der FDA Guidance

Final FDA OOS Guidance - Schwächen

- Fokussiert auf chromatographische Gehaltsbestimmungen und quantitative Reinheitsprüfungen → Bestimmung von **variablen** Messgrößen
- Die Guidance ist nicht oder nur bedingt anwendbar bei dichotomen Akzeptanzkriterien
 - > Identitätstests
 - > Prüfungen von **diskreten** Messwerten (AQL Prüfungen)
 - > Hybridprüfungen (Gleichförmigkeit des Gehaltes, Dissolution...)

Attributprüfungen – AQL-Prüfungen

- Entspricht erster Prüflevel nicht, aber die Anzahl der defekten Einheiten ist unter der Annahmezahl der Level II – Prüfung → Prüfung im Level II mit erhöhter Stichprobe nach DIN ISO 2859 und mit anderen Annahmezahlen
- Entspricht die Level II Prüfung → kein OOS Ergebnis
- Entspricht die Level II Prüfung nicht → OOS Ergebnis:
 - > Ablehnung...
 - > Sperrung...
 - > Überarbeitung...
 - > Risikoabwägung...

„Hybridprüfungen“

- Einige pharmazeutische Prüfungen wie die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes, Granulathomogenität ... sind Hybridprüfungen
- Zuerst erfolgt (variable) Gehaltsbestimmung der einzelnen Probe, anschließend Umwandlung in einen diskreter Wert → Annahmezahl.
- Entspricht erste Prüfung nicht, die Anzahl der defekten Einheiten ist aber unter der Annahmezahl der Level II – Prüfung → Prüfung im Level II mit erhöhter Stichprobe nach Arzneibuch und mit anderen Annahmezahlen.
- Gilt sinngemäß für Prüfungen auf Partikel und Foreign Matter!

Stabilitätsuntersuchungen

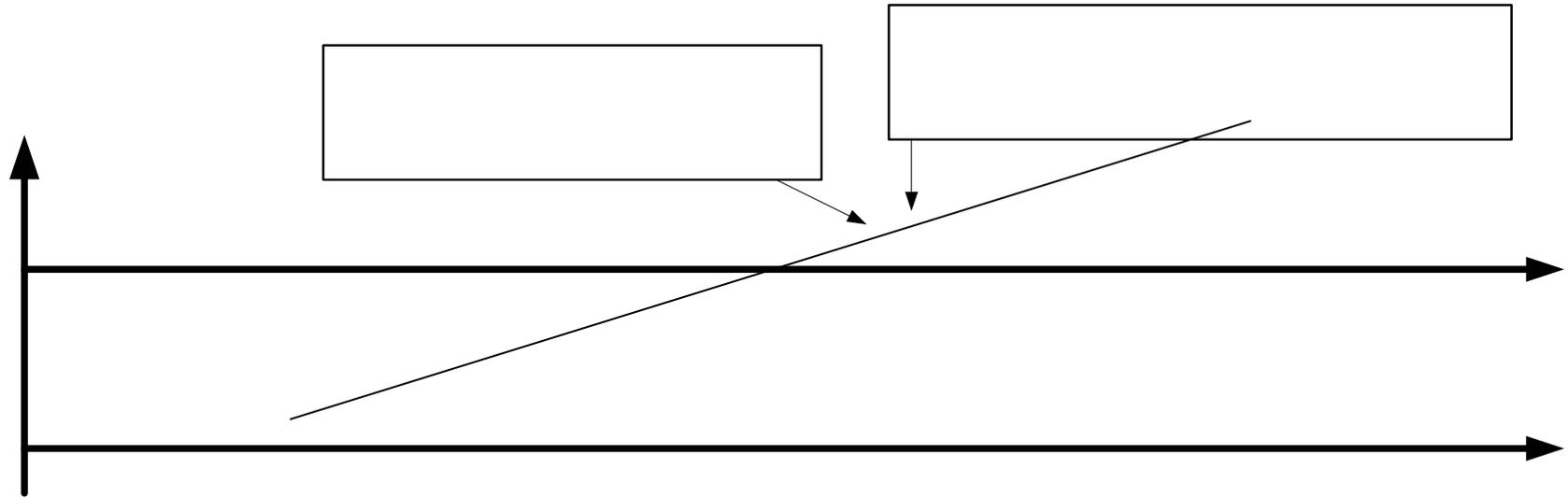
Out of Trend (OOT) Ergebnisse bei Entwicklungsstabilitäten sind nicht im Geltungsbereich der Guidance!

Entspricht hier ein Ergebnis zu einem Prüfzeitpunkt nicht

- dem Verlauf der bisherigen Prüfpunkte - “OOT within a batch“
- dem Trend anderer Chargen – “OOT across batches“

erfolgt OOT-Untersuchung und Retesting mit vergrößertem Probenumfang → frei wählbar

Stabilitätsuntersuchungen



Follow-Up-Stabilitätsstudien

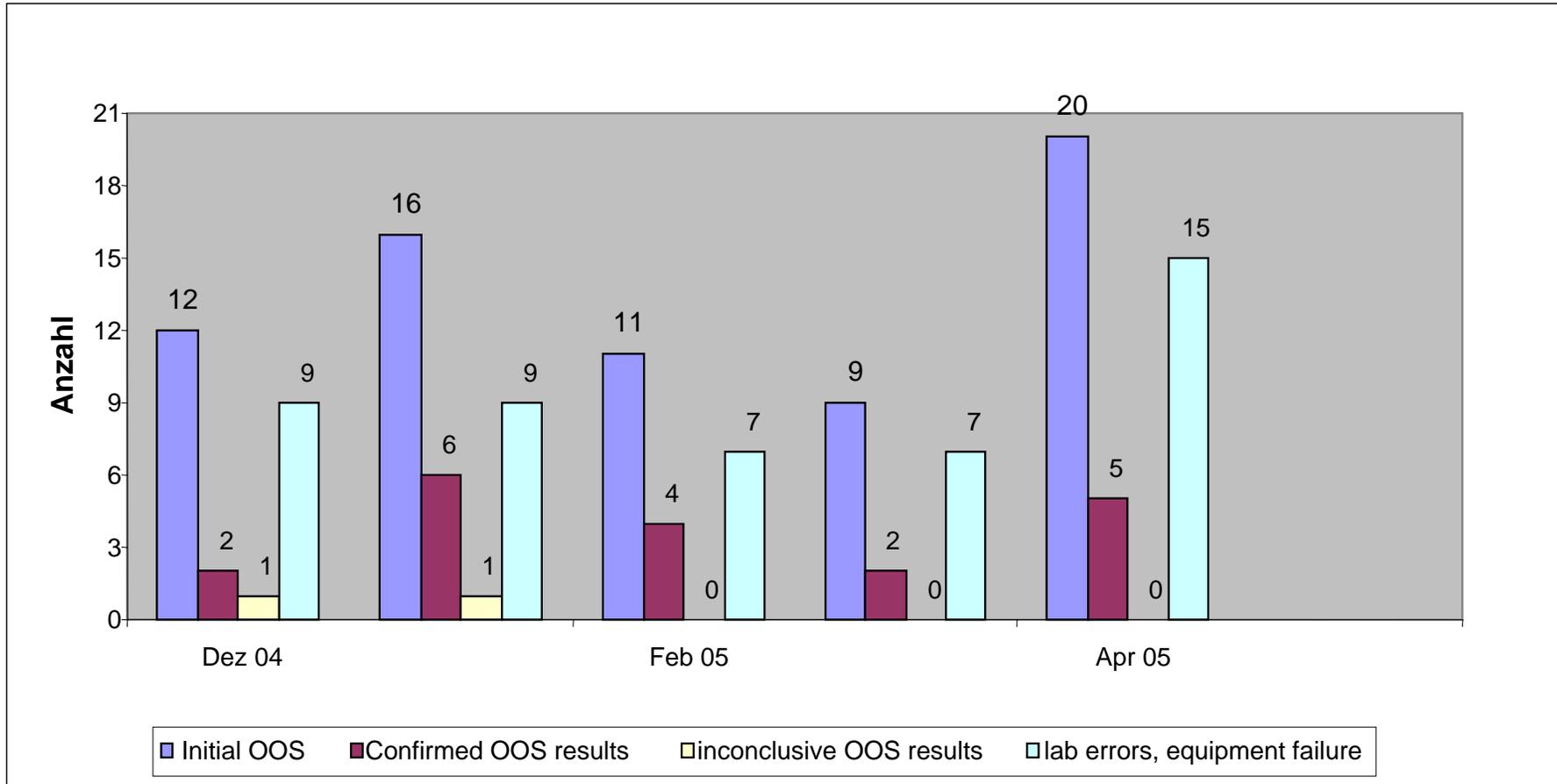
- Stabilitätsuntersuchungen an Chargen von Produkten bzw. Wirkstoffen, die sich im Markt befinden → im Geltungsbereich
 - OOS-Ergebnisse bei “ongoing“- oder “follow up“-Stabilitätsuntersuchungen erfordern eine unverzügliche Risikobewertung noch vor Abschluss der OOS-Untersuchung!!
 - FDA erwartet FCA und/oder Information spätestens 3 Tage nach Auftreten des OOS-Ergebnisses!!!
 - **Analoge Erwartungen in Europa!**
- EU GMP Leitfaden Teil I, Kapitel 6 Qualitätskontrolle - Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

Erwartungen – FDA und Europäische Inspektoren

- Trending aller “initial“ OOS-Ergebnisse
 - eventuelle Maßnahmen, Korrekturen, CAPAs
- Trending aller “inconclusive“ OOS-Ergebnisse mit folgendem Retests
 - Folgemaßnahmen, Korrekturen, CAPAs, Risikoevaluierungen, Untersuchungsberichte
- Trending aller bestätigten OOS-Ergebnisse
 - Folgemaßnahmen, Korrekturen, CAPAs, Risikoevaluierungen, Untersuchungsberichte

In QMR, Quality System, monatlichen Reports...

Labor KPIs



Fragen?