



Kommentar zum on-going Stabilitätsprogramm

Auslegungen und Handlungsoptionen zum on-going
Stabilitätsprogramm

GMP-Gesprächskreis Niedersachsen
AG2 – On-going Stabilitätsprogramm / PQR

Erste Fassung 2010*Vorwort*

Der vorliegende Kommentar ergänzt die bereits vorliegenden Betrachtungen zum Product Quality Review des selben Autorenkreises, AG2 – on-going Stability Programme / PQR des Gesprächskreises Niedersachsen.

On-going Stabilitätsprüfungen, zurückgehend auf Punkt vii in Kapitel 1.4 des EU GMP-Leitfadens, sind Teil der kontinuierlichen Überprüfung von Konsistenz und Validität des gesamten Herstellprozesses. Sie sind damit Teil der GMP-konformen Herstellung von Arzneimitteln und damit von Stabilitätsstudien im Rahmen der Produktentwicklung und Zulassung, bzw. Registrierung, abzugrenzen.

Die Anforderungen zu on-going Stabilitätsprüfungen sind in den Kapiteln 6.23 – 6.33 des EU GMP-Leitfadens näher beschrieben. Die praktische Umsetzung der on-going Stabilitätsprüfungen ist weiter Diskussionsthema in den Fachkreisen aus pharmazeutischen Unternehmen, Lohnherstellern und Lohnprüflaboren sowie Überwachungsbehörden. Besonders die Auslegung der gegebenen Möglichkeiten zur Reduktion des Aufwandes sowie der Umgang mit abweichenden Trends und OOS-Ergebnissen, führen noch zu Verunsicherungen.

Dieser Beitrag soll in erster Linie die praktischen Aspekte bei der Umsetzung der on-going Stabilitätsprüfungen beleuchten und damit dem verantwortlichen Fachpersonal Hilfestellung bei der Umsetzung leisten. Eine sinnvolle und geschickte Planung des Prüfprogramms ermöglicht weitreichende Einsparungen an Aufwand und damit produktbezogener Kosten.

Wie schon dem PQR-Kommentar voran gestellt, haben die hier verfassten Kommentare nur einen empfehlenden und keinen rechtlich verbindlichen Charakter.

Die Autoren begrüßen jeden Diskussionsbeitrag, der bei der Fassung einer gemeinschaftlichen Auslegung der Anforderungen hilft.

Der Autorenkreis

Frau Birgit Beck	Pharmanovo GmbH
Herr Björn Bradtmöller	REPHA GmbH
Frau Katja Dalichow	Dr. Loges + Co. GmbH
Herr Dr. Holger Gerke	Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG
Frau Dr. Gerlinde Kaefer	meta Fackler Arzneimittel GmbH
Herr Dr. Sven Oliver Kruse	Diapharm Analytics GmbH
Frau Dr. Anne Pfitzner	Med-X-Press GmbH
Frau Alexandra Priewe	Hecht-Pharma GmbH
Frau Erika Röhner	Dreluso-Pharmazeutika Dr. Elten und Sohn GmbH
Frau Dr. Claudia Themann	bela-pharm GmbH & Co. KG
Herr Dr. Karsten Wiethoff	Sanum-Kehlbeck GmbH & Co. KG

Sitzungen des Autorenkreises

12. Januar 2009	Diapharm Analytics GmbH Oldenburg
12. Mai 2009	Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG Salzgitter
08. September 2009	bela-pharm GmbH & Co. KG Vechta
09. November 2009	Dr. Loges + Co. GmbH Winsen (Luhe)
09. Februar 2010	SANUM-Kehlbeck GmbH & Co. KG Hoya
18. Mai 2010	Repha GmbH Langenhagen
24. August 2010	Med-X-Press GmbH Goslar

1 EG-GMP-Leitfaden Part I

Kapitel 6 Qualitätskontrolle

on-going Stabilitätsprogramm - Fortlaufendes Stabilitätsprogramm 6.23 – 6.33

englisch	deutsch ¹
6.23 After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.	Nach der Markteinführung sollte die Stabilität des Arzneimittels nach einem kontinuierlichen geeigneten Verfahren überwacht werden, dass das Auffinden stabilitätsbezogener Fragen oder Probleme (z.B. Änderungen des Gehaltes an Verunreinigungen oder im Dissolutionsverhalten) in Bezug auf die Arzneiform und ihre Verpackung erlaubt.
Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Die Qualität eines Produktes über die in der Zulassung beschiedene Laufzeit ist kontinuierlich zu überwachen. 	
6.24 The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.	Zweck des fortlaufenden Stabilitätsprogramms ist, das Produkt während seiner Haltbarkeitsdauer zu überwachen und festzustellen, dass das Produkt unter den seiner Kennzeichnung entsprechenden Lagerungsbedingungen seine Spezifikationen erfüllt und dies auch für die gesamte Haltbarkeitsdauer erwartet werden kann.
Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Für die on-going Stabilität ist es ausreichend, nur die Langzeit-Lagerbedingung gemäß ICH/VICH (vet.) zu prüfen. - Die Einhaltung der Laufzeitspezifikation des Produktes ist durch ein Stabilitätsprogramm über die gesamte Dauer der Haltbarkeit nachzuweisen. - Die Daten sind auch prospektiv mit Hinblick auf die Gesamthaltbarkeit zu bewerten (s. auch 6.32). Bei der Bewertung sind nicht nur die geprüften, sondern alle hergestellten und möglicherweise betroffenen Chargen zu betrachten. 	

¹ Übersetzung aus: Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (BAnz. S. 6887)
http://www.zlg.nrw.de/download/AM/rechtsquellen/eg/1_GMP_Leitfaden_1_2006_10_27.pdf

englisch	deutsch ¹
<p>6.25 This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product. For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site, the impact on the stability of the packaged product should be evaluated and studied under ambient conditions. In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods. Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the stability of reconstituted product can also be monitored.</p>	<p>Dies gilt hauptsächlich für das Arzneimittel in seiner Verkaufsverpackung, jedoch sollte auch die Einbeziehung von Bulkware in das Programm erwogen werden. Zum Beispiel sollte, wenn Bulkware vor ihrer Verpackung und/oder ihrem Versand von einer Herstellungsstätte zu einer Verpackungsstätte über einen langen Zeitraum gelagert wird, der Einfluss dieser Konditionen auf die Stabilität des verpackten Produkts beurteilt und unter Umgebungsbedingungen überprüft werden. Zusätzlich sollten Zwischenprodukte, die über längere Zeiträume gelagert und eingesetzt werden, Berücksichtigung finden. Stabilitätsstudien zu dem für die Verabreichung zubereiteten (rekonstituierten) Produkt werden während der Produktentwicklung durchgeführt und müssen nicht kontinuierlich überwacht werden. Jedoch kann erforderlichenfalls auch die Stabilität von zubereiteten Produkten überwacht werden.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Notwendigkeit zur Durchführung einer on-going Stabilitätsstudie für Zwischenprodukte und Bulkwaren, bei denen z. B. die Bulkware eine möglicherweise kritische Lagerzeit oder Umgebungsbedingungen hat, ist risikobasiert zu betrachten und zu bewerten. Unter „langer Lagerung“ der Bulkware oder eines Zwischenproduktes ist bspw. zu verstehen, dass die Dauer der Zwischenlagerung über Maß im Verhältnis zur Gesamthaltbarkeit des Produktes steht. Ferner sind die Art des Produktes (Tablette, sterile Lösung etc.) und die Art der Verpackung sowie die Lager- und Transportbedingungen (RT, 2-8°C etc.) zu berücksichtigen. - Für die Entscheidung kann sämtliches Wissen z.B. aus der Prozessvalidierung oder der Transportvalidierung herangezogen werden. - Sollten im Rahmen der Zulassung die Stabilität des rekonstituierten Produktes (z.B. Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung aus einem Trockensaft) nicht ausreichend belegt oder nicht repräsentativ sein, ist dieser Aspekt im Rahmen des on-going Stabilitätsprogrammes zu untersuchen. Überprüfen kann man bspw. die Verwendbarkeitsfrist von rekonstituierten Zytostatikallösungen. 	
<p>6.26 The on-going stability programme should be described in a written protocol following the general rules of Chapter 4 and results formalised as a report. The equipment used for the on-going stability programme (stability chambers among others) should be qualified and maintained following the general rules of Chapter 3 and annex 15.</p>	<p>Das fortlaufende Stabilitätsprogramm sollte in einem schriftlichen Plan nach den allgemeinen Regeln in Kapitel 4 beschrieben und die Ergebnisse sollten in einem formalisierten Bericht niedergelegt werden. Die im Rahmen des fortlaufenden Stabilitätsprogramms verwendete Ausrüstung (u. a. Klimakammern) sollte qualifiziert sein und gewartet werden, den allgemeinen Regeln des Kapitels 3 und Anhang 15 folgend.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sämtliche Untersuchungen sind gemäß GMP-Anforderungen zu planen, durchzuführen und zu berichten. Es sind kontrollierte Dokumente zu erzeugen. - Im Besonderen sind die Klimaschränke nach GMP-Vorgaben zu überwachen (z. B. Mapping und Notfallplan). - Gemäß der Stabilitätsrichtlinie CPMP/QWP/122/02 rev.1 corr. unter Punkt 2.2.7.2 können 	

englisch	deutsch ¹
<p style="color: red;">Produkte unter anderen kontrollierten Feuchtigkeitsbedingungen gelagert werden, wenn das Primärpackmittel eine entsprechende Wasserdampfdurchlässigkeit gewährleistet (z.B. Ampullen, Tuben).</p>	
<p>6.27 The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable • relevant physical, chemical, microbiological and biological test methods • acceptance criteria • reference to test methods • description of the container closure system(s) • testing intervals (time points) • description of the conditions of storage (standardised ICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used) • other applicable parameters specific to the medicinal product. 	<p>Der Plan für ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm sollte sich bis zum Endpunkt der jeweiligen Haltbarkeitsdauer erstrecken und mindestens folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Anzahl der Chargen pro Stärke und unterschiedlicher Chargengröße, sofern zutreffend — relevante physikalische, chemische, mikrobiologische und biologische Prüfverfahren — Akzeptanzkriterien — Bezugnahme auf Prüfverfahren — Beschreibung des Verschlusssystems der Behältnisse — Prüfintervalle (Zeitpunkte) — Beschreibung der Lagerungsbedingungen (es sollten - im Einklang mit der Produktkennzeichnung - standardisierte ICH-Bedingungen für Langzeitstudien verwendet werden) — sonstige für das jeweilige Arzneimittel spezifische Parameter.
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mögliche Vorgehensweisen können sein: <ul style="list-style-type: none"> • SOP zur Regelung des Stabilitätsprogrammes. • Produktbezogener oder Chargenbezogener Stabilitätsplan mit Verweis z. B. auf (Laufzeit-)Spezifikation und Prüfanweisung. - Prüfpunkte sind im Rahmen der Studie auf relevante Parameter zu beschränken. Zum Ende der Laufzeit sind alle Laufzeitparameter zu prüfen. - Bei unterschiedlichen Wirkstärken und Packungsgrößen (z.B. Mehrdosenbehältnisse) können Bracketing-Prinzipien angewendet werden. - Die Anzahl der Prüfzeitpunkte muss eine Trendermittlung ermöglichen (siehe auch 6.29). - Sonstige spezifische Parameter können z.B. Parameter sein, die sich aus (qualitätsbezogenen) Reklamationen heraus ableiten lassen (Trübungen, Partikel, Farb- und Geschmacksveränderungen, Bruchfestigkeit etc.). 	
<p>6.28 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long-term stability study as submitted in the marketing authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH recommendations).</p>	<p>Der Plan für das fortlaufende Stabilitätsprogramms kann sich von dem der ursprünglichen Langzeitstabilitätsstudie in den Zulassungsunterlagen unterscheiden, vorausgesetzt, dass dies begründet und im Plan dokumentiert ist (z.B. Prüffrequenz oder bei Aktualisierungen bzgl. ICH-Empfehlungen).</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rationalen zur Reduzierung von Prüfumfang und Zeitpunkten sind darzulegen. Zum Beispiel können Daten aus der pharmazeutischen Entwicklung, Zulassungsstudien oder andere Daten (z. B. IPK, Freigabe) zeigen, dass ein Parameter, einmal während der Herstellung richtig eingestellt, im Laufe der Haltbarkeit innerhalb der Spezifikation bleibt. Eine weitere Möglichkeit der Reduzierung kann der Rückschluss von Prüfparametern untereinander sein (z. B. Korrelation von Zunahme des Gewichtes und Wassergehaltes oder Veränderung der Zerfallszeit und Dissolution). - Aktualisierungen von Analysemethoden oder Lagerbedingungen können risikobewertet bei laufender Stabilitätsprüfung durchgeführt werden. 	

englisch	deutsch ¹
<p>6.29 The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis. Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year). For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals and no appropriate alternative, validated techniques are available, the frequency of testing may take account of a risk-benefit approach. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol.</p>	<p>Die Anzahl der geprüften Chargen und die Prüffrequenz sollten eine ausreichende Datenmenge liefern, um Trendanalysen zu ermöglichen. Sofern dies nicht anderweitig gerechtfertigt werden kann, sollte von jedem hergestellten Produkt mindestens eine Charge pro Jahr für jede Stärke und, falls erforderlich, jedes Primärverpackungsmaterial in das Stabilitätsprogramm einbezogen werden (es sei denn, im entsprechenden Jahr wurde keine Charge hergestellt). Für Produkte, für deren fortlaufende Stabilitätsüberwachung normalerweise eine Prüfung unter Verwendung von Tieren erforderlich ist und keine geeigneten alternativen, validierten Prüfverfahren zur Verfügung stehen, kann für die Entscheidung über die Prüffrequenz eine Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogen werden. Das Prinzip der „Bracketing und Matrixing Designs“ kann angewendet werden, wenn dies im Plan wissenschaftlich begründet wird.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als ausreichende Datenmenge werden üblicherweise mindestens 3 Prüfzeitpunkte nach dem Startwert angesehen. Um Trends zu erkennen, können Messwerte mit den Daten vorangegangener Chargen verglichen werden, vorausgesetzt zwischen den Chargen bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Zusammensetzung, Herstellung, Primärpackmittel etc. Der letzte Prüfzeitpunkt liegt am Ende der Laufzeit und dient zur Bestätigung der Haltbarkeit und vorheriger Aussagen zu möglichen Trends. Die dazwischen liegenden Prüfzeitpunkte sollten zumindest alle relevanten Prüfparameter enthalten, die zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erforderlich sind. - Wird ein Produkt bei mehreren Lohnherstellern gefertigt, so ist ebenfalls ein Matrixansatz möglich. 	
<p>6.30 In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any reworking, reprocessing or recovery operation should also be considered for inclusion.</p>	<p>In bestimmten Situationen sollten zusätzliche Chargen in das fortlaufende Stabilitätsprogramm einbezogen werden. Zum Beispiel sollten fortlaufende Stabilitätsstudien nach jeder signifikanten Änderung oder Abweichung vom Herstellungsprozess oder der Verpackung durchgeführt werden. Der Einschluss jedes Aufarbeitungs-, Umarbeitungs-, oder Rückgewinnungsprozesses in das Programm sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das QM-System, insbesondere CAPA Verfahren und gegebenenfalls Change Control, sollte eine Prüfung auf die Notwendigkeit zusätzlicher Stabilitätschargen vorsehen. - Als signifikante Änderungen oder Abweichungen sind nach allgemeiner Verkehrsanschauung auch in diesem Zusammenhang solche zu verstehen, bei denen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass sie Einfluss auf die Wirksamkeit, Sicherheit, Qualität und/oder Stabilität des betroffenen Fertigarzneimittels haben können. 	

<p>6.31 Results of on-going stability studies should be made available to key personnel and, in particular, to the Qualified Person(s). Where on-going stability studies are carried out at a site other than the site of manufacture of the bulk or finished product, there should be a written agreement between the parties concerned. Results of on-going stability studies should be available at the site of manufacture for review by the competent authority.</p>	<p>Ergebnisse von fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten dem Schlüsselpersonal, insbesondere der/ den Sachkundigen Person(en) zur Verfügung gestellt werden. Wenn die fortlaufenden Stabilitätsstudien in einer anderen Betriebsstätte als der Herstellungsstätte der Bulkware oder des Endprodukts durchgeführt werden, sollte eine schriftliche Vereinbarung zwischen den beteiligten Parteien vorliegen. Die Ergebnisse der fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten zur Überprüfung durch die zuständige Behörde in der Herstellungsstätte verfügbar sein.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei externer Durchführung des on-going Stabilitätsprogramms müssen die Verantwortlichkeiten im Abgrenzungsvertrag fixiert werden. Die Ergebnisse zum jeweiligen Prüfzeitpunkt sollten der freigebenden QP zeitnah mitgeteilt werden. - Immer zu informieren ist die freigebende QP. Bei Abweichungen sind je nach Art der Leiter Herstellung, Leiter Qualitätskontrolle und, wenn die Produktsicherheit betroffen ist, der Stufenplanbeauftragte zu informieren. Für die Bewertung können die entsprechend vorhandenen QS-Systeme hinzugezogen werden (QS-Kreis, CAPA-System). 	
<p>6.32 Out of specification or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, should be reported to the relevant competent authorities. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with chapter 8 of the GMP Guide and in consultation with the relevant competent authorities.</p>	<p>Ergebnisse außerhalb der Spezifikation oder signifikante atypische Trends sollten untersucht werden. Jedes bestätigte außerhalb der Spezifikation liegende Ergebnis oder ein signifikanter negativer Trend sollte den jeweils zuständigen Behörden gemeldet werden. Eine mögliche Auswirkung auf dem Markt befindliche Chargen sollte in Übereinstimmung mit Kapitel 8 des GMP Leitfadens und in Abstimmung mit der jeweiligen zuständigen Behörde sorgfältig geprüft werden.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Was ein signifikant negativer Trend ist und wie damit umgegangen wird, muss innerhalb einer SOP festgelegt werden (nicht zwingend statistisch berechnet). - Erwartet wird, dass die Erfassung der OOS Ergebnisse/atypischen Trends im QM-System (CAPA) eingebunden ist und die Einstufung mittels einer Risikobewertung erfolgt. - Atypische Trends sind solche, die für das Produkt aufgrund bereits vorliegender Ergebnisse unerwartet sind. Eine Meldung der bestätigten OOS Ergebnisse ist nach Kapitel 8 des GMP Leitfadens (bzw. § 19 (2) AMWHV) nur dann zwingend notwendig, sobald die Kriterien für einen Rückruf vorliegen, also die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit oder Qualität des Arzneimittels gefährdet sind. Ob darüber hinaus Meldungen erforderlich sind, ist individuell mit der jeweils zuständigen Überwachungsbehörde abzustimmen. 	
<p>6.33 A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.</p>	<p>Eine Zusammenfassung aller generierten Daten, einschließlich aller vorläufig getroffenen Schlussfolgerungen zum Programm, sollte schriftlich erstellt und aufbewahrt werden. Diese Zusammenfassung sollte einer regelmäßigen Überprüfung unterzogen werden.</p>
<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dies kann auch im Zuge des PQR durch die QP erfolgen. 	