

Ideen/Vorschläge/Anregungen zu “QP und Labor” (Workshop):

SZENARIO 1:

Fragen zu klären: woher kommt der Peak? Um welche Substanz handelt es sich? Wie beeinflusst haben die Erkenntnisse auf die Validierung und/oder frühere Chargen?

Untersuchungen:

- Wurde der Peak im Analysenlabor eingeschleppt?
 - o Laborglasware,
 - o Reagentien
 - o Probenvorbereitung (Filter, SPE, Spitzen, etc)
 - o Rohdaten aus dem Methodentransfer

- War er wirklich in früheren Chargen nicht da?
 - o Analysen von Rückstellmustern des ursprünglichen Herstellers
 - o Analyse der Rohdaten (wurde die entsprechende Wellenlänge aufgenommen, aber nicht ausgewertet)

- Falls der Peak durch das Labor eingeschleppt wurde
 - o In diesem Fall wäre das Produkt und die Prozessvalidierung nicht beeinflusst
 - o CAPAs, um das Wiederauftreten zu verhindern
 - o Re-testing oder Re-sampling und entsprechende Dokumentation

- Falls der Peak nur beim neuen Hersteller auftaucht:
 - o In diesem Fall wäre das Problem auf den neuen Hersteller eingegrenzt
 - o Prozessänderungen (Filter, Schläuche, Kontaktzeiten, pH, Temperatur,)
 - o Rohmaterialien (Änderung des Lieferanten und/oder der Spezifikationen)
 - o War der Peak bereits in R&D Chargen zu sehen

- Falls der Peak doch früher bereits da, war um welche Substanz handelt es sich?
 - o Beurteilung der Verunreinigung (Menge, Toxikologie, etc)
 - o Aktionen abhängig von der Beurteilung der Verunreinigung

SZENARIO 2:

Mögliche Untersuchungen/Informationen:

- Ist das OOT korrekt (kein Laborfehler)?
- Wurden bei diesem Produkt bereits in früheren Stabilitätsuntersuchungen OOS bzw. OOT Ergebnisse gesehen?
- Gab es Änderungen im Herstellprozess, der Formulierung, Rohmaterialien, etc, die eine mögliche Erklärung erlauben?
- Frühere Analyse des nächsten Zeitpunkts, um abzuklären ob die “OOS” Vorhersage zutrifft

- Testung von Rückstellmustern, um zu sehen ob bzw. welche andere Chargen betroffen sind (die derzeitige Charge sollte repräsentativ für den derzeitigen Herstellprozess sein!)
- Welche Daten gibt es zur Verunreinigung (im Hinblick auf Patientensicherheit)?
- Gibt es Hinweise vom Pharmakovigilanzsystem, dass ein Problem bestehen könnte?
- Es mag vernünftig sein, frühzeitig Kontakt mit der Behörde aufzunehmen, um das weitere Vorgehen abzuklären.
- Die endgültige Entscheidung wird vom Patientenrisiko versus Nichtverfügbarkeit des Medikaments abhängen.

SZENARIO 3:

Fragen/Untersuchungen:

- Warum wurde die Analysenlösung und die Test-Probe bereits verworfen?
- War der Analytiker entsprechend trainiert und mit der Methode vertraut?
- Sind 20 mL Pipetten im Labor verfügbar?
- Sind andere Möglichkeiten ausgeschlossen (z. Bsp Verdünnung auf 250 mL statt 200 mL)?
- Lässt sich anhand der noch vorhandenen Ausgangsprobe die Verwendung eines geringeren Probenvolumen bestärken?
- Ist die Analysenmethode ausreichend beschrieben bzw. verlangt ausreichende Dokumentation (ev. CAPA)?
- Eventuell Einbeziehung des ursprünglichen Analytikers in die Re-testung sinnvoll
- Warum wurde vor Abschluss der Untersuchungen ein Re-test durchgeführt? Review der OOS-SOP

Dokumentation:

- Trainingsbestätigung des Analytikers
- Rohdaten inklusive Berechnungen
- Re-test Daten
- Untersuchungsreport

Entscheidung:

- Nachweisbarer Analysenfehler; Chargenfreigabe

SZENARIO 4:

Problempunkte:

- Warum wurden andere ICH Zeitpunkte (3M, 9M) nicht durchgeführt?
- Wieso wurde keine OOT Untersuchung eingeleitet?
- Wer bewilligte/überprüfte das Stabilitätsprotokoll?
- Mit welcher Begründung und vom wem wurde entschieden keine weiteren Massnahmen zu treffen?
- Handelt es sich um ein Versagen des Qualitätsmanagementsystems?

Fragen/Untersuchungen

- Überprüfung andere Testergebnisse bei diesem Zeitpunkt (z. Bsp. Related Substances)?
- Überprüfung zusätzlicher Stabilitätsdaten (andere Chargen, andere Lagerbedingungen)
- Wurden die Proben korrekt gelagert?
- War der Primärbehälter beschädigt?
- Waren die Thermometer, Lagerräume, Geräte, etc kalibriert/qualifiziert?
- Gab es spezielle Vorkommnisse (z. Bsp Abweichungen) bei der Herstellung dieser Charge?
- Überprüfung der analytischen Methodvalidierung
- Re-test, falls es die eingelagerte Stückzahl erlaubt
- Re-test bei 18 M falls es die eingelagerte Stückzahl erlaubt

Dokumentation:

- Dokumentierte Lagerbedingungen
- Zusammenfassung der vorhandenen Stabilitätsdaten des Produkts
- Chargendokumentation
- Untersuchungsreport

Entscheidung:

- Abweichung von ICH Vorgaben für Stabilitätsprogramme. Eventuelles Versagen des Qualitätsmanagementsystems (CAPAs).

SZENARIO 5:

Problempunkte:

- Was ist als "reportable value" definiert?
- Was ist laut Analysenvorschrift mit den Spezifikationen zu vergleichen?
- Was ist die Variation der Analysenmethode?
- Entspricht das Vorgehen regulatorischen Anforderungen?

Fragen/Untersuchungen

- Überprüfung der Methodvalidierung
- Beschreibung und Begründung der Auswertung in der SOP ausreichend?
- Stimmt die derzeitige Auswertemethode mit den Zulassungsunterlagen überein?

Dokumentation:

- Methodvalidierungsreport
- Expert Report mit klarer, nachvollziehbarer Begründung der verwendeten Auswertungsmethode

Eher ein Problem für Regulatory Affairs und/oder Compliance, kein OOS.