



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

IMPD CMC-Teil bei Phase I-III Studien

AGAH Annual Meeting 2004

Workshop Phase I-Studien im neuen regulatorischen Umfeld

Dr. Susanne Keitel, BfArM, Berlin, 29. Februar 2004

(Folienabschrift)

RL 2001/20/EG Art. 2d

Definition „Prüfpräparat“:

- **Pharmazeutische Form eines Wirkstoffs**
oder
- **Placebo** in einer klinischen Prüfung oder als Referenzpräparat
- **Marktpräparat**
auch in abweichender Formulierung oder Verpackung, in anderer Indikation,
zur Gewinnung weiterer Informationen

Dossier zum Prüfpräparat (IMPD)

Angaben zu Qualität und Herstellung des PP, vorhandenen toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen und Daten aus früheren klinischen Prüfungen bzw. der Verwendung als Marktpräparat, für

- Prüfpräparat
- Referenzpräparat
- Placebo

Dossier zum Prüfpräparat (IMPD) - Aufbau

Einleitung

- detailliertes Inhaltsverzeichnis
- „covering letter“ mit Hinweisen zu speziellen Eigenschaften

Zusammenfassungen von

- pharmazeutischen
- prä-klinischen
- klinischen

Daten

IMPD – Wann ist es erforderlich?

Chemisch definierte Substanzen

- Biotechnologisch hergestellte Präparate
- Präparate zur Zelltherapie
- Präparate zur Gentherapie
- Plasmaderivate
- Andere durch Extraktion hergestellte Präparate
- Immunologika (z.B. Vakzine, Allergene, Sera)
- Phytopharmaka
- Radiopharmaka
- Homöopathika

IMPD – Was ist erforderlich?

Anforderungen abhängig von

- Art des Arzneimittels
- Entwicklungsstand / klinischer Prüfphase
- Patientenpopulation



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

- Art und Schwere der Krankheit
- Art und Dauer der klinischen Prüfung

IMPD – Anforderungen zur Pharmazeutischen Qualität

- Chemisch-pharmazeutische Dokumentation für jedes Prüfpräparat erforderlich
- Aufbau gemäß „Common Technical Document“, d.h. separate Kapitel für Wirkstoff und Präparat

Beispielhafte Anforderungen an ein Phase I-Prüfpräparat

S Wirkstoff

S.1 Allgemeine Angaben

- Nomenklatur:
 - z.B. vorgeschlagener INN, Arzneibuch-/chem. Bezeichnung, Firmen-/Laborcode
- Struktur:
 - verfügbare Daten
- Allgemeine Eigenschaften:
 - relevante physikochemische Eigenschaften, z.B. pH, pKa, Schmelzpunkt, Löslichkeit, Kristallform...

S.2 Herstellung

- Hersteller:
 - Name und Adresse
- Beschreibung des Syntheseverfahrens und der Prozesskontrollen:
 - Zusammenfassende narrative Beschreibung und Fließschema des Syntheseverfahrens unter Angabe von Ausgangsstoffen, Lösungsmitteln, Reagenzien
- Kontrolle der Ausgangsstoffe (Stereochemie)
- Kontrolle der kritischen Schritte und Zwischenprodukte
- Prozessvalidierung und / oder –bewertung
- Entwicklung des Herstellungsverfahrens

S.3 Charakterisierung

- Strukturaufklärung und andere Charakteristika:
 - Kurze Beschreibung der verwendeten Strukturaufklärungsmethoden (z.B. NMR, MS, UV- und IR-Spektren), Angaben zur Stereochemie
- Verunreinigungen:
 - Angabe von Verunreinigungen und Restlösemitteln aus der für die klin. Prüfung relevanten Synthese, mögl. Zersetzungsprodukte

S.4 Kontrolle des Wirkstoffs

- Spezifikation:
 - Angabe der verfügbaren Spezifikationen, Prüfmethode(n) und Akzeptanzkriterien. Für Verunreinigungen Grenzwerte auf Basis der präklin. Chargen (Bei Weiterverarbeitung zu aseptisch hergestellten PP Beleg der mikrobiologischen Qualität!)
- Analysenverfahren:



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Angabe der analytischen Methoden, z.B. Reversephase
HPLC, potentiometrische Titration

- Validierung der Analysenverfahren:
Angabe der Validierungsparameter in tabellarischer
Form, z.B. Werte für gefundene Wiederholpräzision,
Bestimmungsgrenze etc.
- Chargenprüfung:
Chargenbezeichnung, -größe, Herstellungsdatum,
Syntheseverfahren, Prüfungen und Akzeptanzkriterien.
- Begründung der Spezifikation

S.5 Referenzstandards oder – materialien

- Charakterisierungsmerkmale der Wirkstoffcharge,
die als primärer Referenzstandard etabliert ist
Angaben zur Etablierung des Arbeitsstandards für
Gehalts- und Reinheitsprüfungen

S.6 Behältnis / Verschluss - System

S.7 Stabilität

- tabellarische Zusammenfassung der verfügbaren
Daten (z.B. Stressdaten, Photostabilität)

P Arzneimittel

P.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Arzneimittels:

- Angabe der vollständigen quantitativen Zusammensetzung des Arzneimittels

P.2 Pharmazeutische Entwicklung

- Kurze Beschreibung der Darreichungsform, Funktion der Hilfsstoffe

P.3 Herstellung

- Hersteller
- Herstellungsformel
- Beschreibung des Herstellungsverfahrens und der Inprozess-Kontrollen:
Kurze Beschreibung und Fließschema
- Kontrolle kritischer Schritte u. Zwischenprodukte: nur bei Nicht-Standardverfahren
- Prozess-Validierung und/oder Bewertung: ggf. für aseptische Herstellung (Nicht-Standardverfahren)

P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe Spezifikationen:

- Arzneibuchbezug ausreichend
- Analysenverfahren: Arzneibuchbezug ausreichend
- Validierung von Analysenverfahren
- Begründung der Spezifikation: Arzneibuchbezug ausreichend
- Hilfsstoffe humanen oder tierischen Ursprungs: Bewertung der Virussicherheit
- Neuartige Hilfsstoffe: Angaben wie für Wirkstoff

P.5 Kontrolle des Arzneimittels

- Spezifikationen: Freigabespezifikation mit Angabe von Prüfmethoden und
Akzeptanzkriterien
- Analysenverfahren: Angaben wie Wirkstoff, jedoch Fokus auf darreichungsform-
spezifischen Prüfverfahren mit klinischer Relevanz, z.B. in vitro-Wirkstofffreisetzung
- Validierung von Analysenverfahren: tabellarische Zusammenfassung der Parameter
- Chargenprüfung: Prüfergebnisse oder Analysenzertifikate von repräsentativen
Chargen

P.5 Kontrolle des Arzneimittels



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- Spezifikationen: Freigabespezifikation mit Angabe von Prüfmethode und Akzeptanzkriterien
- Analysenverfahren: Angaben wie Wirkstoff, jedoch Fokus auf darreichungsform-spezifischen Prüfverfahren mit klinischer Relevanz, z.B. in vitro-Wirkstofffreisetzung
- Validierung von Analysenverfahren: tabellarische Zusammenfassung der Parameter
- Chargenprüfung: Prüfergebnisse oder Analysenzertifikate von repräsentativen Chargen
- Charakterisierung von Verunreinigungen: für die Bewertung der Sicherheit notwendige Angaben
- Begründung der Spezifikationen
- P.6 Referenzstandards oder –materialien
Charakterisierungsmerkmale der primären Referenzstandards, Angaben zum Arbeitsstandard für Gehalts- und Reinheitsbestimmung
- P.7 Behältnis-/Verschluss-System
Angabe der eingesetzten Verpackungsmaterialien
- P.8 Stabilität
Tabellarische Zusammenfassung der verfügbaren Stabilitätsdaten. Angabe und Ableitung der festgelegten Verwendbarkeitsfrist und ggf. Commitment zur Durchführung einer begleitenden Stabilitätsstudie bis Ende der klinischen Prüfung

Zusätzliche Anforderungen an das Phase II und Phase III

Prüfpräparat:

Die vorzulegenden Daten sollen den Fortschritt in der Präparateentwicklung reflektieren und berücksichtigen, dass die Anwendung an mehr Patienten und über einen längeren Zeitraum erfolgt.

S Wirkstoff:

- Angaben zu Verunreinigungen
- Allgemeine Überprüfung und ggf. Einengung der Spezifikationen
- Ergänzung der Stabilitätsdaten

P Arzneimittel:

- Beschreibung der Darreichungsform und Bewertung von Änderungen vs. Phase - I bzw. Phase - II Präparat
- Angaben zur Herstellung anpassen / ergänzen
- Angaben zur Analytik ergänzen / anpassen, inklusive Validierung, besonders für darreichungsformspezifische Prüfmethode mit klinischer Relevanz
- Chargenergebnisse von repräsentativen Chargen
- Ergänzung der Stabilitätsdaten

Modifizierte Referenzpräparate:

- Bewertung der Veränderungen in Bezug auf qualitätsrelevante Aspekte, z.B. Umverpacken, Verkapseln etc.
- ggf. Vorlage entsprechender eigener Daten erforderlich, z.B. zu Zersetzungsprodukten und Stabilitätsprofil des Wirkstoffes/Präparates)

Vereinfachtes IMPD

- Wenn das Prüfpräparat im Mitgliedsstaat oder der EU zugelassen und entsprechend der Zulassung eingesetzt wird
- Wenn im betroffenen Mitgliedsstaat bereits früher eine klinische Prüfung für dieses Präparat genehmigt wurde, aber keine neuen Daten verfügbar sind



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

	Pharm. Data
Product with MA in CMS or EU - in the conditions tested - in non-authorised conditions for use (i.e. indication or patient group) - another pharmaceutical form or strength - change in the drug substance manufacture	NO NO P+A S+P+A
No MA - drug substance already seen in a MA and from same source - other	P+A S+P+A
Previous CTA for same pharmaceutical form and patient group in CMS - no new data available since CTA - new data available since CTA	NO NEW DATA

Substantielle Änderungen

dürfen nur umgesetzt werden, wenn die zuständige Behörde keine Einwände erhoben hat ... müssen enthalten:

- Anschreiben mit Begründung der Änderung(en)
- kurze Beschreibung der Änderung(en)
- Titel der geänderten Dokumente

Beispiele qualitätsrelevanter substantieller Änderungen zum IMPD

- Wirkstoffhersteller
- Herstellungsverfahren des Wirkstoffs
- Wirkstoffspezifikation
- Herstellung des Präparates
- Präparatespezifikation
- Spezifikation eines Hilfsstoffes, wenn die „Produkt-performance“ dadurch beeinflusst werden kann
- Verwendbarkeitsfrist einschließlich Anbruchstabilität
- Lagerungsbedingungen
- Prüfverfahren für den Wirkstoff
- Prüfverfahren für das Präparat
- Prüfverfahren für nicht monographierte Hilfsstoffe