

Kosteneffiziente Umsetzung von ICH Q3D

Vergleich verschiedener Ansätze für die Umsetzung von ICH Q3D



von Dr. Ignacio Jorge & Dr. Paulino Alonso, Azierta

Die Anforderungen und Umsetzungsfristen der ICH Q3D-Leitlinie für metallische Verunreinigungen (Guideline for Elemental Impurities) stellen für die Pharmaindustrie eine große Herausforderung dar. Das EMA-Dokument „Umsetzungsstrategie für die Richtlinie ICH Q3D“ (EMA/CHMP/QWP/115498/2017 (CHMP)) erlaubt zwei verschiedene Herangehensweisen, um Risiken in Bezug auf metallische Verunreinigungen in Arzneimitteln in den Griff zu bekommen: die Fertigproduktanalyse und die Komponentenbetrachtung.

Dabei stellt sich direkt die Frage: „**Welcher Ansatz ist der beste für mein Unternehmen?**“ Das lässt sich nicht so leicht beantworten, zumal gleich mehrere Punkte zu beachten sind. Die EMA bevorzugt den **Komponentenansatz**, da dieser am wissenschaftlichsten ist. Weitere Aspekte sind Zeit, (personelle und wirtschaftliche) Mittel, Auskünfte der Anbieter und Produkteigenschaften. Auch aus praktischer Sicht wird stets der Komponentenansatz empfohlen. Er bedeutet zwar zunächst mehr Aufwand, liefert aber sehr gute Ergebnisse.

In bestimmten Fällen kann die **Fertigproduktanalyse** der geeignetere Weg sein (wenn beispielsweise die Zeit der maßgebliche Faktor ist, oder wenn die Angaben des Lieferanten zu den Rohstoffen nicht ausreichen, oder wenn Risiken im Zusammenhang mit Betriebsmitteln, Leistungen oder dem Behälterverschlussystem nicht auszuschließen sind).

Eine **kombinierte Strategie (Hybrid-Ansatz)** kann auch eine Alternative sein: Gestartet wird mit dem Komponentenansatz. Danach werden mögliche Datenlücken mit Tests am Fertigarzneimittel auf metallische Verunreinigungen geschlossen, um abschließend mit dem Fertigproduktansatz die fristgerechte Erfüllung zu demonstrieren.

Ein ebenfalls zu berücksichtigender kritischer Parameter sind die vorhandenen Mittel. Die Umsetzung der Anforderungen der ICH Q3D ist zeitaufwändig und fordert ausgeklügelte Analyseverfahren. In der Regel haben Arzneimittelhersteller nicht die notwendigen analytischen Geräte, um metallische Verunreinigungen detektieren zu können (z. B. ICP-MS). Gründe hierfür sind nicht nur der Preis der Geräte selbst, sondern auch die Kosten im Zusammenhang mit Betriebsanforderungen, Wartung, Verbrauchsmaterialien und Schulungen. Die Folge: Analysen zu metallischen Verunreinigungen werden üblicherweise extern beauftragt, während die Gesamtkosten trotz der wettbewerbsfähigen Preise weiterhin beachtlich sind.

Die Gesamtkosten lassen sich durch **Optimierungen** senken: mit einer entsprechenden, wissenschaftlich fundierten Risikobewertung – **nicht alle Rohstoffe oder Produkte müssen Tests unterzogen werden!**

Dass dies in der Praxis gut umsetzbar ist, zeigen wir Ihnen im Folgenden anhand von repräsentativen Beispielen unserer Risikobewertungen für Kunden. Die nachstehende Tabelle präsentiert einen Vergleich zwischen den geschätzten und den tatsächlichen Kosten der Umsetzung der ICH Q3D.

Firma	Produkte	Geschätzte Kosten ¹	Ansatz	Anzahl der Analysen ²	Tatsächliche Kosten ³	Projektdauer (Monate)	Einsparung
Hersteller von Generika	110	275,000 €	Komponenten	18	90,000 €	12	185,000 €
Multinationale, innovative Zulassungsinhaber	20	50,000 €	Produkt	20	45,000 €	2	5,000 €
Kleinerer Hersteller	6	15,000 €	Komponenten	1	7,500 €	2	7,500 €
R&D Abteilung (Lizenzgeber)	12	30,000 €	Kombiniert	7	18,000 €	3	12,000 €
Großer CDMO	60	150,000 €	Kombiniert	12	70,000 €	7	80,000 €
Hersteller von OTCs und Generika	80	200,000 €	Komponenten	6	70,000 €	9	130,000 €
Kleiner OTC-Hersteller	15	37,500 €	Kombiniert	5	22,000 €	3	15,500 €
Großer CMO	100	250,000 €	Komponenten	9	90,000 €	11	160,000 €
Mittelgroßer CDMO	34	85,000 €	Komponenten	0	24,000 €	7	61,000 €
Mittelgroßer CMO	40	100,000 €	Komponenten	7	36,000 €	7	64,000 €
Hersteller und Zulassungsinhaber	25	62,500 €	Komponenten	2	25,000 €	6	37,500 €
Großer CDMO	77	192,500 €	Komponenten	3	53,000 €	12	139,500 €
Hersteller und CMO	40	100,000 €	Komponenten	7	42,000 €	8	58,000 €
Mittelgroßer CMO	35	87,500 €	Kombiniert	11	58,500 €	6	29,000 €
Parenteralhersteller	40	100,000 €	Komponenten	9	55,000 €	8	45,000 €
Multinationaler Zulassungsinhaber	12	30,000 €	Produkt	12	24,000 €	1	6,000 €
Kleinerer Hersteller/Zulassungsinhaber	11	27,500 €	Komponenten	2	16,000 €	3	11,500 €
Mittelgroßer CMO	22	55,000 €	Komponenten	2	28,000 €	5	27,000 €
Zulassungsinhaber (Herstellung in Auftrag gegeben)	14	35,000 €	Kombiniert	9	25,000 €	3	10,000 €

- 1: Schätzung basiert auf den Kosten für die analytische Testung und der Zeit, die für die Risikobewertung notwendig ist
- 2: Anzahl der Produkte und/oder der Komponenten, für die analytische Testung vom Kunden gewünscht war
- 3: Überschlägige Kosten basierend auf der Preisliste von Azierta und den tatsächlichen analytischen Kosten

R&D: Research & Development = Forschung & Entwicklung

CDMO: contract development and manufacturing organization = Auftragsentwickler und -hersteller

CMO: contract manufacturing organization = Auftragshersteller/Lohnhersteller

Aus den *Rohdaten* in der obigen Tabelle lassen sich folgende interessante Schlussfolgerungen ziehen:

Die Umsetzung mittels Komponentenansatz ist äußerst kosteneffizient und ermöglicht durchschnittliche Einsparungen von 59,4 % im Vergleich zu den geschätzten Kosten. Der kombinierte Ansatz kann in den Fällen sinnvoll sein, in denen die Zeit eine wichtige Rolle spielt, und ermöglicht ebenfalls eine interessante durchschnittliche Ersparnis von 39,3 %. Bei einer vernünftigen Planung der experimentellen Analysen ließen sich mit dem Produktansatz immerhin auch noch Einsparungen von 15 % erzielen. Dies veranschaulicht Abbildung 1.

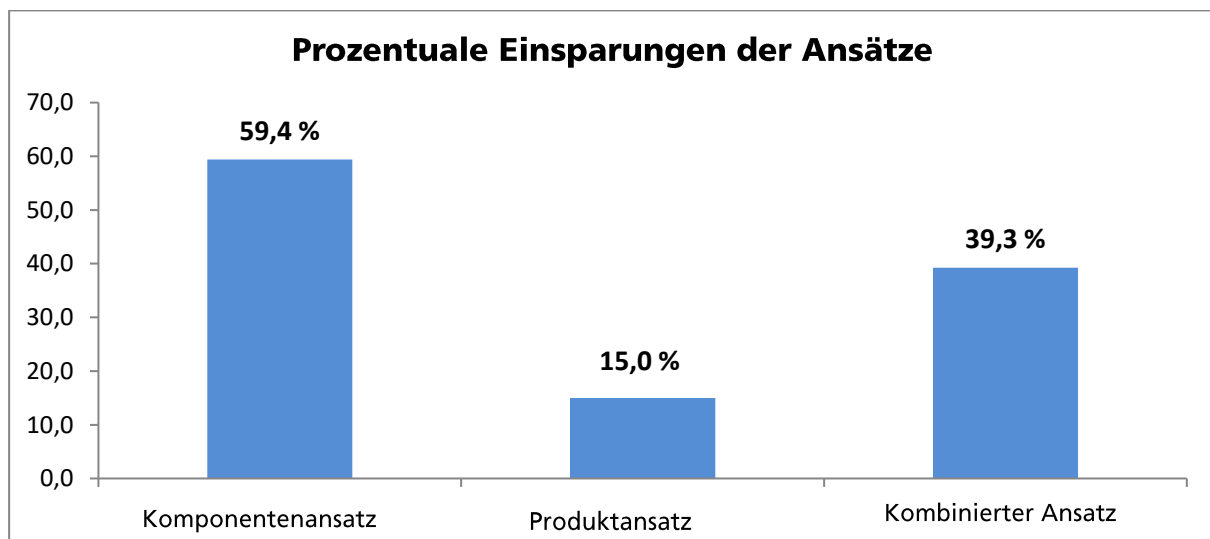
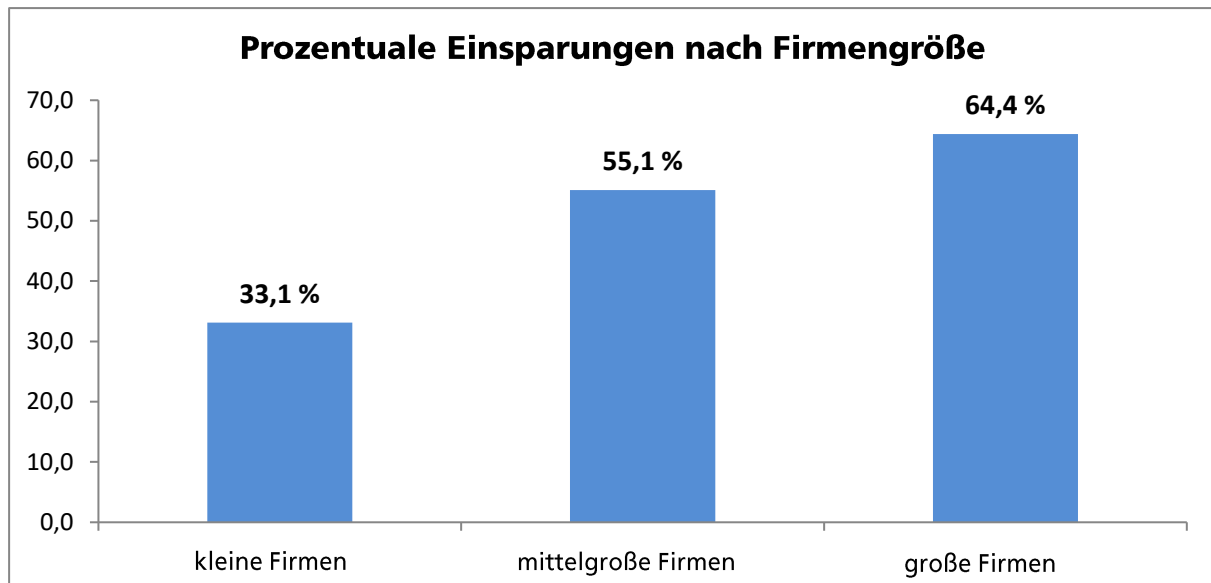


Abbildung 1: Geschätzte prozentuale Einsparungen der unterschiedlichen Ansätze

Daneben ist bei der Ermittlung der potentiellen Einsparungen bei einer Auslagerung der Umsetzung der ICH Q3D auch die Firmengröße (hinsichtlich der Anzahl der Produkte) wichtig: Hier geht, wie erwartet, aus den Statistiken hervor, dass größere Unternehmen von einer guten Planung eher profitieren (durchschnittlich 64,4 %). Dessen ungeachtet ist die Durchschnittsersparnis bei mittelständischen und kleinen Unternehmen immer noch sehr interessant (55,1 % bzw. 33,1 %).



Kleine Firmen: < 20 Produkte / mittelgroße Firmen: 20 - 50 Produkte / große Firmen: Palette > 50 Produkte

Abbildung 2: Geschätzte prozentuale Einsparungen durch eine durchdachte Planung in Abhängigkeit von der Firmengröße

Eine weitere entscheidende Kenngröße ist die Zeit, wenngleich sich diese schwer bemessen lässt. Der einem Projekt gewidmete Zeitaufwand ist zu Beginn (aufgrund der Datenerhebung) deutlich höher, und je mehr Zeit generell in die Datenerfassung investiert wird, desto weniger Analysen sind notwendig. Daher wird der Komponentenansatz i. d. R. einen größeren Zeitaufwand bedeuten als der Fertigproduktansatz.

In der folgenden Grafik wird der durchschnittliche Zeitaufwand (in Monaten) für den Abschluss der Risikobewertung für zehn Produkte mit den einzelnen Umsetzungsmöglichkeiten veranschaulicht (Abbildung 2).

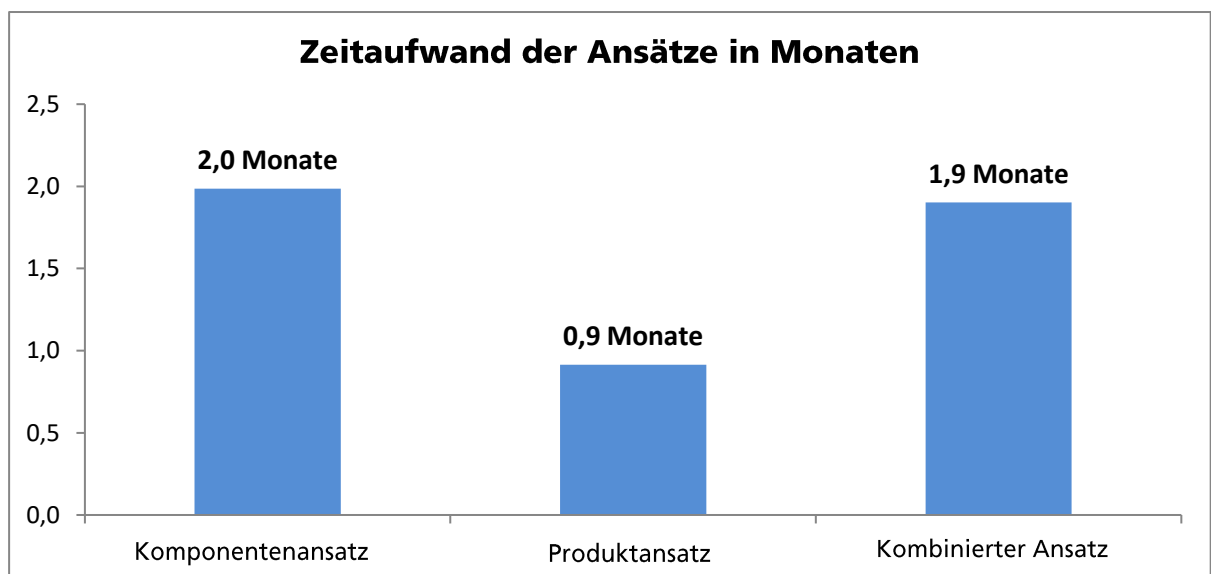


Abbildung 3: Geschätzter durchschnittlicher Zeitaufwand der unterschiedlichen Ansätze (10 Produkte wurden betrachtet)

Der Fertigproduktansatz erfordert, wie erwartet, weniger Zeit als der Komponentenansatz. Der Unterschied fällt vielleicht geringer aus als gedacht, aber Zeit ist doch eigentlich immer eine relative Größe, oder? Zudem sollte nicht vergessen werden, dass die Zeiteinschätzung auch von den Möglichkeiten des externen QK-Labors abhängen kann! Hier beobachten wir einen Trend, laut dem Daten immer schneller erfasst werden, wobei so einige Labors an ihre Belastungsgrenzen stoßen. Daher ist Vorsicht geboten, zumal dieses Ergebnis in naher Zukunft ganz anders aussehen könnte.

Zusätzlich lässt sich aus unseren Auswertungen Folgendes ableiten: die Schätzung der Anzahl experimenteller Analysen, die angesichts der Umsetzung der ICH Q3D mit dem Komponentenansatz und mit einem kombinierten Ansatz erforderlich sind.

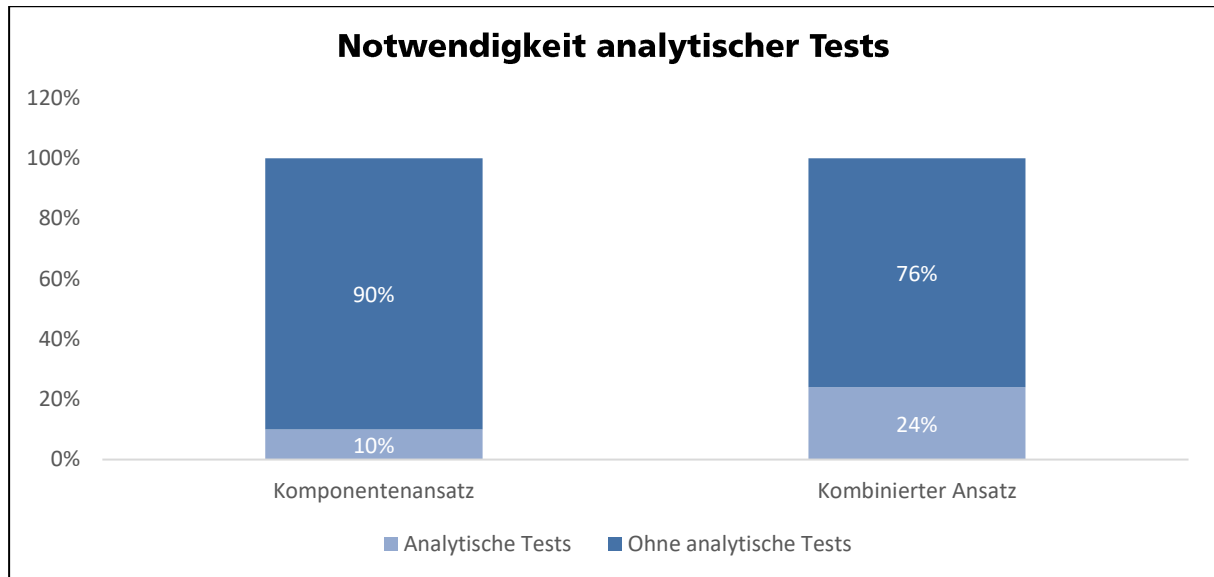


Abbildung 4: Geschätzte Anzahl an experimentellen Analysen für die jeweiligen Ansätze

Die Notwendigkeit von Produkttests hängt natürlich von diversen Parametern ab, wie beispielsweise der Verfügbarkeit der von den Lieferanten übermittelten Daten, der maximalen täglichen Einnahmemenge des Produktes und der Formulierung. All diese Punkte sind jedoch für eine gute Schätzung hinsichtlich der tatsächlichen notwendigen Tests bei der Umsetzung von ICH Q3D hilfreich. Denken Sie daran: Es muss nicht alles getestet werden!

Fazit

Wie aus der Tabelle und den Grafiken oben hervorgeht, kann die Ressourcenoptimierung ganz entscheidende Einsparungen mit sich bringen, während gleichzeitig ein hoher Qualitätsstandard gewahrt bleibt. Eine gute Planung ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Umsetzung in einem vernünftigen Zeitrahmen zu verhältnismäßigen Kosten!

Unsere Erfahrungen zeigen, dass der Komponentenansatz für die Umsetzung der ICH Q3D-Leitlinie eine kosteneffektive Lösung darstellt. Er ermöglicht erstklassige Risikobewertungen bei deutlichen Kosteneinsparungen.

Autoren:

Dr. Ignacio Jorge & Dr. Paulino Alonso

Azierta

Madrid, Spanien

E-Mail: palonso@azierta.eu