



Spezielle statistische Verfahren

Beispielfolien



- **Zeitliche Veränderung pharmazeutischer Produkte**

- Chemische Zersetzung → Verringerung der Wirkstoff-Konzentration
- Entstehung toxischer Abbauprodukte

- **FDA (1987):**

- *„ ... the capacity of a drug product to remain within specifications established to ensure its identity, strength, quality, and purity ... „*

- **ICH (1993):**

- *„ ...the purpose of stability testing is to provide evidence on how the quality of a drug substance or drug product varies with time under the influence of a variety of environmental factors such as temperature, humidity and light ... „*

- **Zielsetzungen**

- Analyse zeitlicher Verlauf Produktqualität und Abbauprozesse
- Analyse zeitlicher Veränderungen von Identität, Stärke und Reinheit
- Laufzeit Berechnungen („Shelf-Life“)



- **FDA (1987) „Stability of human drugs and biologics “**
- **ICH Q1* Serie**
 - „Parent Guideline“ Q1A (1993) „Stability Testing of new Drug Substances and Products“
 - Q1A(R2) - Q1B - Q1C - Q1D - Q1E - Q1F: Details on special Topics
 - Q1E „Evaluation of stability Data“

ICH Guideline	Date Issued	Description
Q1A	1993	Stability testing of new drug substances and products
Q1A (R2)	2003	Stability testing of new drug substances and products
Q1B	1996	Photostability testing of new drug substance and products
Q1C	1997	Stability testing of new dosage forms
Q1D	2003	Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products
Q1E	2004	Evaluation of stability data
Q1F	2004	Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV

Stabilitätsanalysen

...

RGÖSSL
CONSULTING





- ICH Q1A

- „ ... *If a **statistical analysis** is performed, the **procedure** used and the **assumptions** underlying the model **should be stated and justified**. A tabulated summary of the outcome of statistical analysis and/or graphical presentation of the long-term data should be included.*

- ICH Q1E – Appendix B

- Examples of Statistical Approaches to Stability Data Analysis
- „*Linear regression, poolability tests, and statistical modeling, described below, are examples of statistical methods and procedures that can be used in the analysis of stability data that are amenable to statistical analysis for a quantitative attribute for which there is a proposed acceptance criterion.*„

- Statistische Analysen

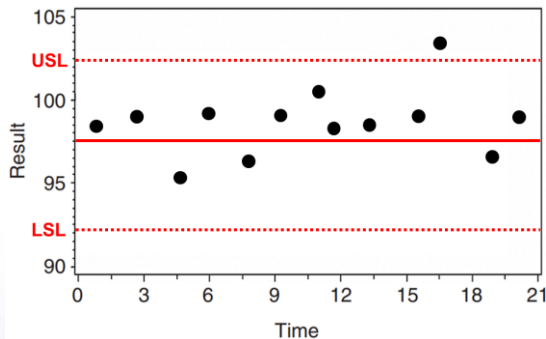
- Grafische und numerische deskriptive Analysen
- OOT („Out-Of-Trend“) Bestimmungen
- „Batch Pooling“ Prozeduren
- Laufzeitberechnungen

- PhRMA CMC Statistics and Stability Expert Teams:

- “An OOT result is a stability result that does not follow the expected trend, either in comparison with other stability batches or with respect to previous results collected during a stability study.”*

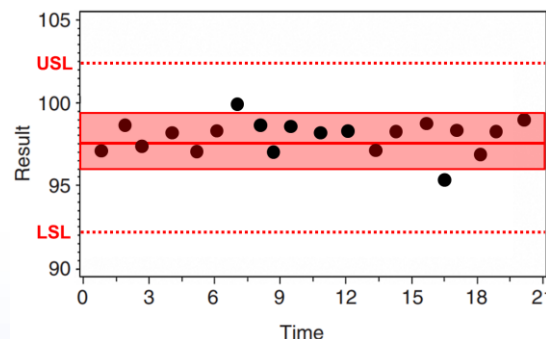
- Abgrenzungen und Begriffsdefinitionen

OOS
(Out-Of Specification)



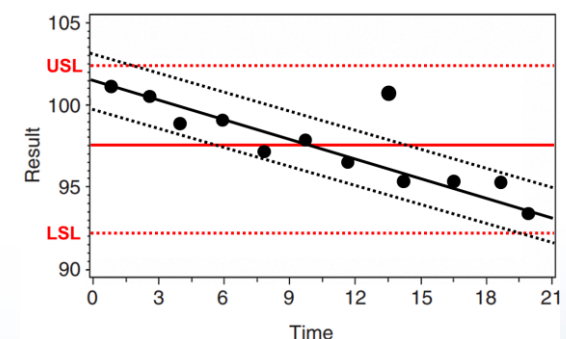
Beobachtungen
außerhalb definierter
Spezifikationsgrenzen

OOE
(Out-Of Expectation)



Beobachtungen
außerhalb der zu
erwartenden analytischen
Methoden-Variabilität

OOT
(Out-Of Trend)



Beobachtungen
außerhalb eines definierten
zeitabhängigen Intervalls



• Einfache Ansätze zur OOT (Out-Of-Trend) Analyse

- Entscheidungsregeln zur OOT Identifikation
 - 3 aufeinander folgende Ergebnisse außerhalb definierter Grenzen
 - Ergebnis außerhalb $\pm 5\%$ des Startwertes
 - Ergebnis außerhalb $\pm 3\%$ des vorangegangenen Wertes
 - Ergebnis außerhalb $\pm 5\%$ des Mittelwertes aller vorangegangenen Werte
- Einfache Anwendung
- Keine statistische Rationale
- Methoden- und Porzeßvariabilität nicht berücksichtigt

• Statistische Ansätze zur OOT (Out-Of-Trend) Analyse

- Analysen pro untersuchten Zeitpunkt „Time-by-Time“
- Residualanalyse der Regression
- „Regression Control Charts“
- „Slope Control Charts“

Stabilitätsanalysen

...

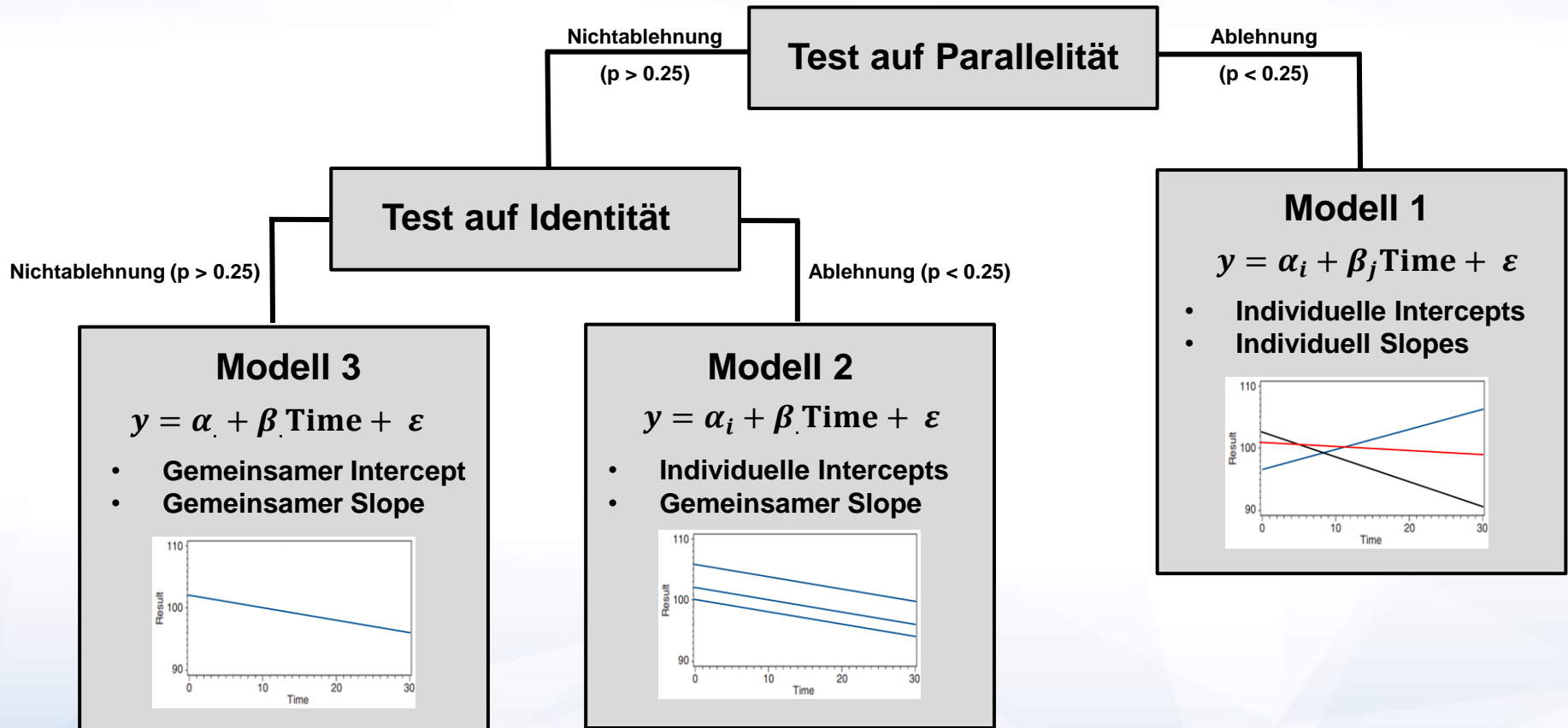
RGÖSSL
CONSULTING





- ICH Q1E – Appendix B.2.2: Testing for Poolability of Batches
 - „... a **preliminary statistical test** should be performed to determine whether the regression lines from different batches have a common slope and a common time-zero intercept.,,
- **Basis: Kovarianzanalyse (ANCOVA)**
 - „**Analysis of covariance (ANCOVA)** can be employed, where time is considered the covariate, to test the differences in slopes and intercepts of the regression lines among batches.,,
 - ANCOVA Modell: $\text{Response} = f(\text{Batch}, \text{Time})$
 - Zeit als (kontinuierliche) Kovariable
- **ANCOVA Terme**
 - Time: Globaler Zeiteffekt
 - Batch: „Identität“ der Batches (Gemeinsamer Intercept und gemeinsamer Slope)
 - Time*Batch: „Parallelität“ der Batches (Individuelle Intercepts und gemeinsamer Slope)

- “Drei-Modell Ansatz“ nach ICH Q1E – Prozedur



Stabilitätsanalysen

„Batch Pooling“ Prozeduren – Übung 3



- Ordnen Sie die folgenden ANCOVA Outputs A, B, C und D

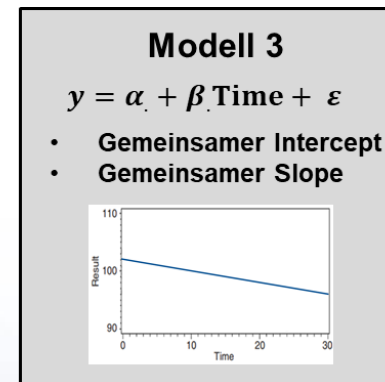
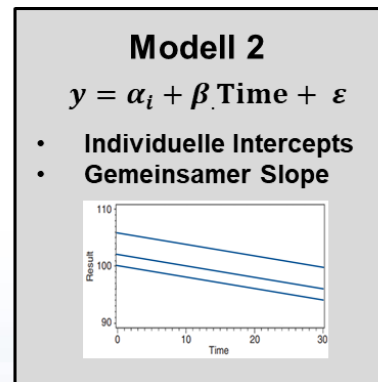
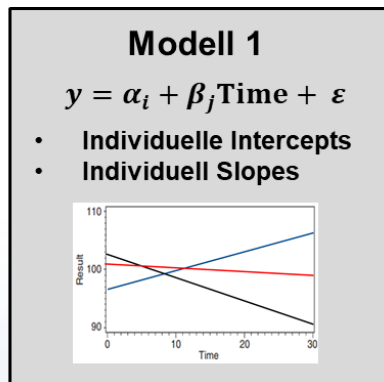
A Source	Pr > F
Time	0.0002
Batch	0.7327
Time*Batch	0.6789

B Source	Pr > F
Time	0.0002
Batch	0.7327
Time*Batch	0.0789

C Source	Pr > F
Time	0.0002
Batch	0.0327
Time*Batch	0.0789

D Source	Pr > F
Time	0.0002
Batch	0.0327
Time*Batch	0.3789

den entsprechenden Modellen nach ICH Q1E zu!



- Beschreiben Sie den ANCOVA Output, der nicht zu zuordnen ist!

Spezielle statistische Verfahren

...

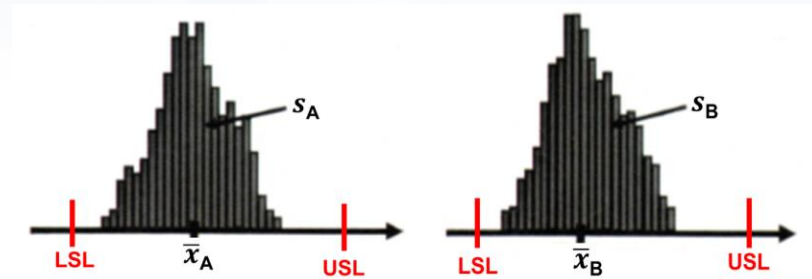
RGÖSSL
CONSULTING





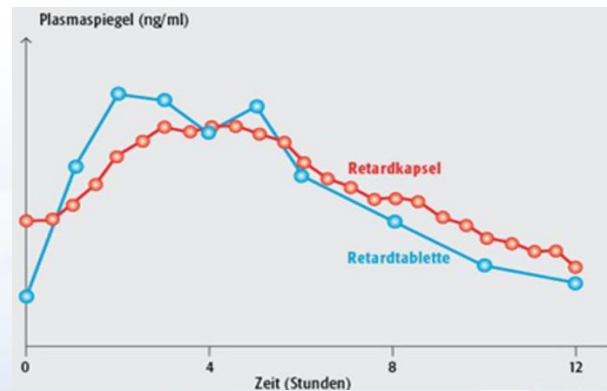
- **Ziel statistischer Analysen oft „Gleichheit“ statt „Unterschiedlichkeit“**

- Qualifizierung zweiter Zulieferer
- Prozeßmodifikationen
- Zusätzliche Produktionslinie
- Generikaherstellung
- Analytische Methodentransfer



- **Ursprung: Bioäquivalenzanalysen der Pharmakinetik**

- Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel mit unterschiedlichen Prozess und/oder unterschiedlichen Hilfsstoffen
- Vergleich der Arzneistoffresorption anhand mathematischer Kenngrößen (AUC, C_{max} , ...)





- **USP <1033> “Biological Assay Validation”**

- *„This is a standard statistical approach used to demonstrate conformance to expectation and is called an equivalence test. It should not be confused with the practice of performing a significance test, such as a t-test, which seeks to establish a difference from some target value”*
- *“A significance test associated with a p-value > 0.05 ... indicates that there is insufficient evidence to conclude that the parameter is different from the target value. This is not the same as concluding that the parameter conforms to its target value.”*
- *“Additionally, a significance test may detect a small deviation from target that is practically insignificant.”*
- **Altman and Bland (1995)**
 - *„Absence of Evidence is not Evidence of Absence”*
- **Wellek (1997)**
 - *„Nicht-signifikante Unerschiedlichkeit ist nicht dasselbe wie signifikante Übereinstimmung”*



- **Motivierendes Beispiel: Mittelwertsvergleich für Zweistichprobensituation**
- **Hypothesen Signifikanztest**
 - Nullhypothese $H_0: \mu_A = \mu_B$ („Keine signifikanten Unterschiede“)
 - Alternativhypothese $H_A: \mu_A \neq \mu_B$ („Signifikante Unterschiede“)
- **Versuch Hypothesenformulierung „Gleichheitstest“ – Tausch von H_0 und H_A**
 - Nullhypothese $H_0: \mu_A \neq \mu_B$ („Keine Gleichheit“)
 - Alternativhypothese $H_A: \mu_A = \mu_B$ („Gleichheit“)
 - **CAVEAT:** Statistisch ist bei $\sigma > 0$ das Testziel „Exakte Gleichheit“ formal ausgeschlossen
- **„Äquivalenzhypothesen“**
 - Nullhypothese $H_0: \mu_A - \mu_B \leq \theta_L$ oder $\mu_A - \mu_B \geq \theta_U$ („Keine Äquivalenz“)
 - Alternativhypothese $H_A: \theta_L < \mu_A - \mu_B < \theta_U$ („Äquivalenz“)
 - θ_L und θ_U als untere bzw. obere Äquivalenzschranke
 - $[\theta_L, \theta_U]$ als zulässiger Äquivalenzbereich

Statistische Äquivalenzanalysen

...

RGÖSSL
CONSULTING





- **Bestandteil eines „Drug-Product-Life Cycle“ (ICH Q2 (R1))**
- **Transfer: „Sending Unit (SU)“ → Receiving Unit (RU)**
 - R&D Labor → Routine QC
 - Routine QC → Vertragslabor
 - Labor Standort A → Labor Standort B
 - Behördliches Labor → Routine QC
- **Guideline Dokumente**
 - FDA (2015) – Analytical Procedures and Methods Validation
 - ICH Q2(R1) (2005) – Validation of Analytical Procedures
 - WHO (2011) – Guidelines on Transfer of Technology in pharmaceutical Manufacturing
 - ISPE (2003) – Technology Transfer
 - USP <1224> (2012) – Transfer of Analytical Procedures
 - USP <1225> (2012) – Validation of Compendial Procedures
 - USP <1226> (2012) – Verification of Compendial Procedures



- **USP <1224> “Transfer of Analytical Procedures”**

- *„The transfer of analytical procedures (TAP), ... , is the documented process that qualifies a laboratory (the receiving unit) to use an analytical test procedure that originated in another laboratory (the transferring unit), thus ensuring that the receiving unit has the procedural knowledge and ability to perform the transferred analytical procedure as intended.,,*

- **Transfer Varianten nach USP <1224>**

- „Comparative Testing“
- Co-Validierung
- Re-Validierung
- „Transfer Waiver“

- **„Comparative Testing“**

- Basis: Vergleich mit Akzeptanzkriterien für Accuracy (Bias) und Precision
- Ansätze mit festen Akzeptanzkriterien
- Ansätze mit „statistischen“ Akzeptanzkriterien
- Statistische Äquivalenzanalysen

Spezielle statistische Verfahren

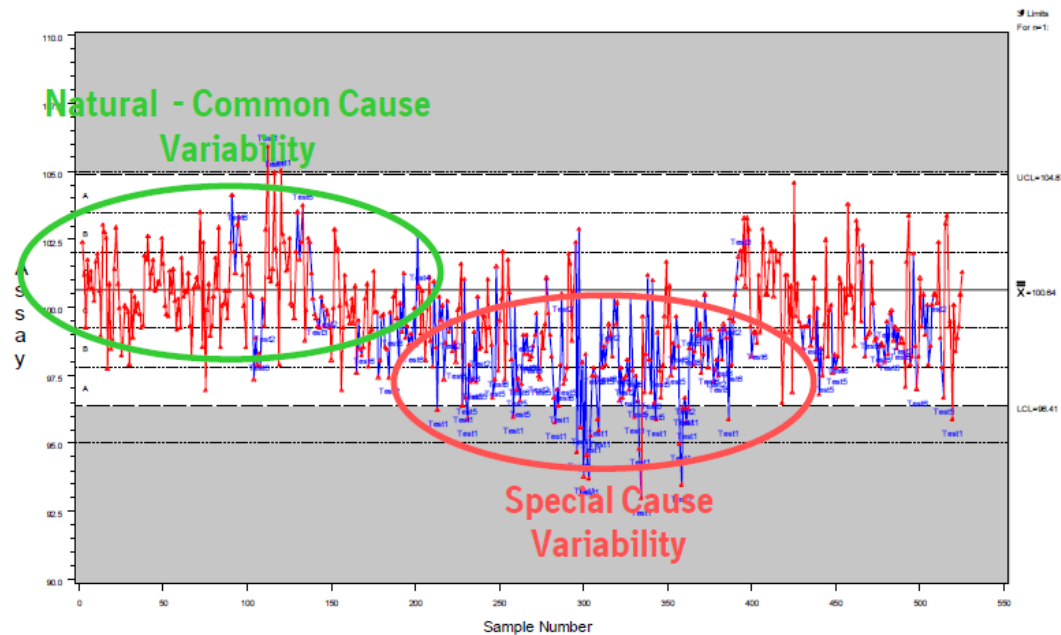
...

RGÖSSL
CONSULTING



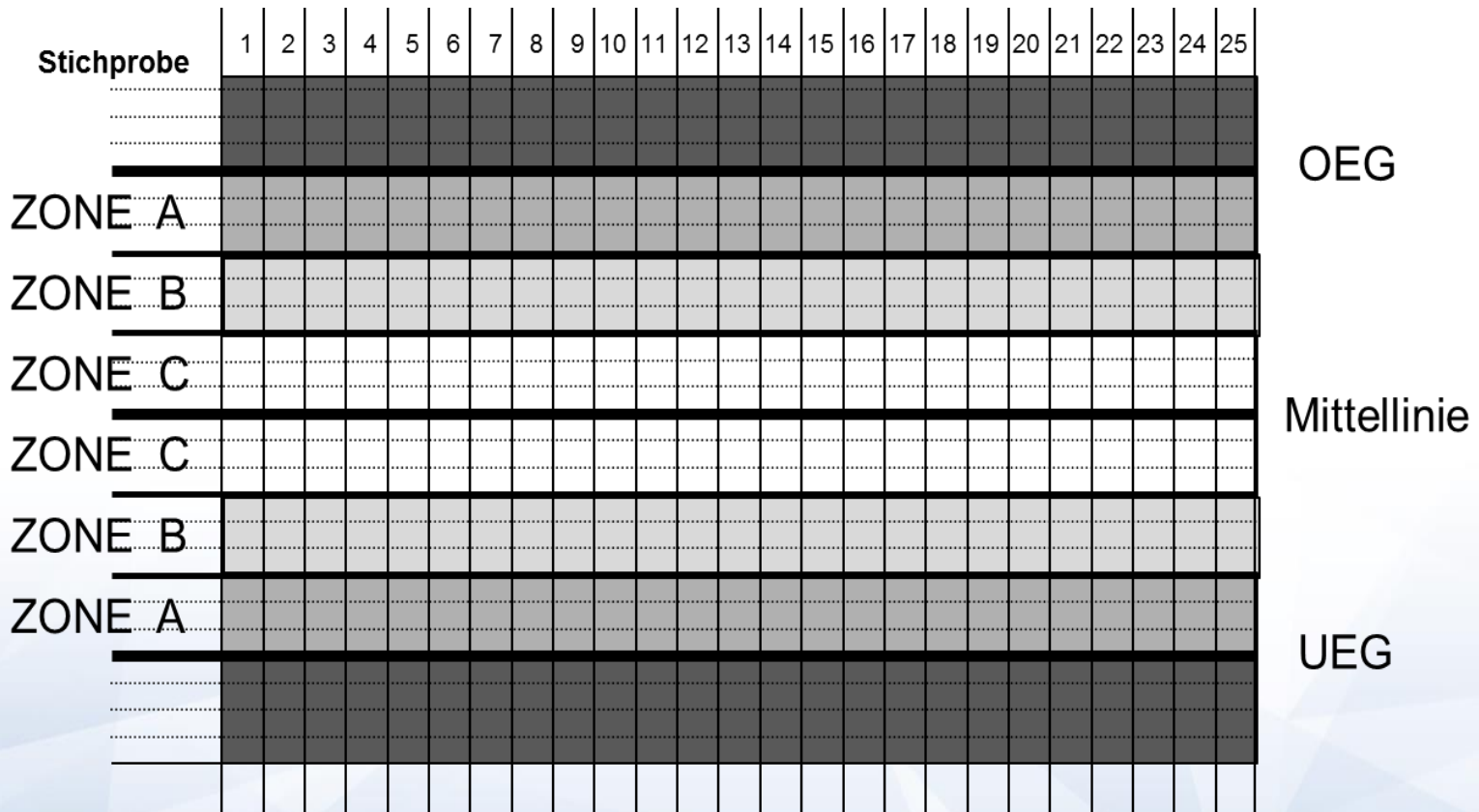


“God grant me ... **... the Senerity to accept Things I cannot change**
... the Courage to change Things I can
... and the Wisdom to know the Difference”





- Entdeckung nichtzufälliger Muster - WESTERN ELECTRIC 1956
- Unterteilung Kontrollkarte in Zonen A, B und C



Statistische Prozeßkontrolle

„Run-Rule“ Tests (Forts.)



RUN RULE	Beschreibung	Zu entdeckende Prozessveränderung
1	1 Beobachtung außerhalb Zone A	Shift-Prozesslage
2	9 aufeinanderfolgende Beobachtung auf einer Seite der Mittellinie	Shift-Prozesslage
3	6 aufeinanderfolgende aufsteigende oder absteigende Beobachtungen	Drift-Prozesslage
4	14 aufeinanderfolgende Beobachtungen alternierend	Systematischer Effekt
5	2 von 5 aufeinanderfolgenden Beobachtungen in Zone A oder außerhalb	Shift-Prozesslage
6	4 von 5 aufeinanderfolgenden Beobachtungen in Zone B oder außerhalb	Shift-Prozesslage
7	15 aufeinanderfolgende Beobachtungen in Zone C	Prozessstreuung
8	8 aufeinanderfolgende Beobachtungen nicht in Zone C	Prozessstreuung



- Nelson (1985) zeigt, daß jede Run-Rule ein „Falsches Alarm“-Risiko von $\alpha < 0.5\%$ besitzt
- Zeigen Sie dies für RUN-RULE 2 („9 aufeinanderfolgende Beobachtungen auf einer Seite der Mittellinie“)!)
- Bestimmen Sie die Wahrscheinlichkeit, daß es bei simultaner Anwendung aller acht Run-Rules MINDESTENS einen „Falschen Alarm“ gibt!

Statistische Prozeßkontrolle

...

RGÖSSL
CONSULTING





- „Multirule QC Procedure“ für validierte analytische Methoden
- **Monitoring der Methoden Performance durch**
 - SPC Kontrollkarten
 - Westgard Rules
- **Analog zu Western Electric Rules**
 - Nichtparametrische Zusatzregeln für Kontrollkarten
 - Daten sollten normalverteilt sein → Berechnung k-Sigma Grenzen
 - (Haupt-)Anwendungsgebiet sind analytische Daten
 - Risikoberechnung nicht trivial
 - Multiples Testproblem

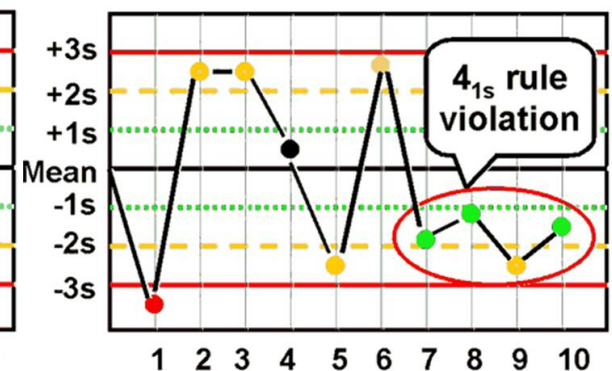
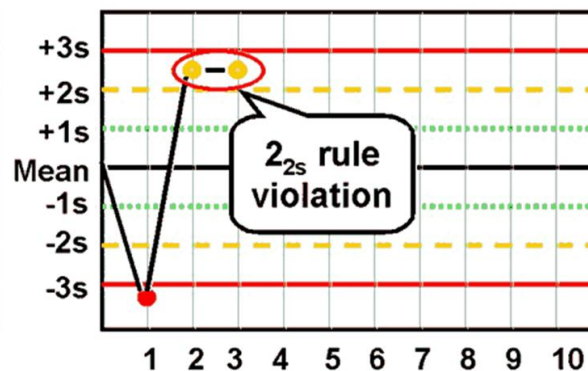
• „Standard-Rules“: Notation und Systematik

- N_{ks}
- N := Anzahl der “benachbarten” Beobachtungen
- k := Faktor für Standardabweichung s

• Entscheidungsregel

- STOP falls N “benachbarte” Beobachtungen nicht im $[\text{Mean} \pm ks]$ Intervall liegen

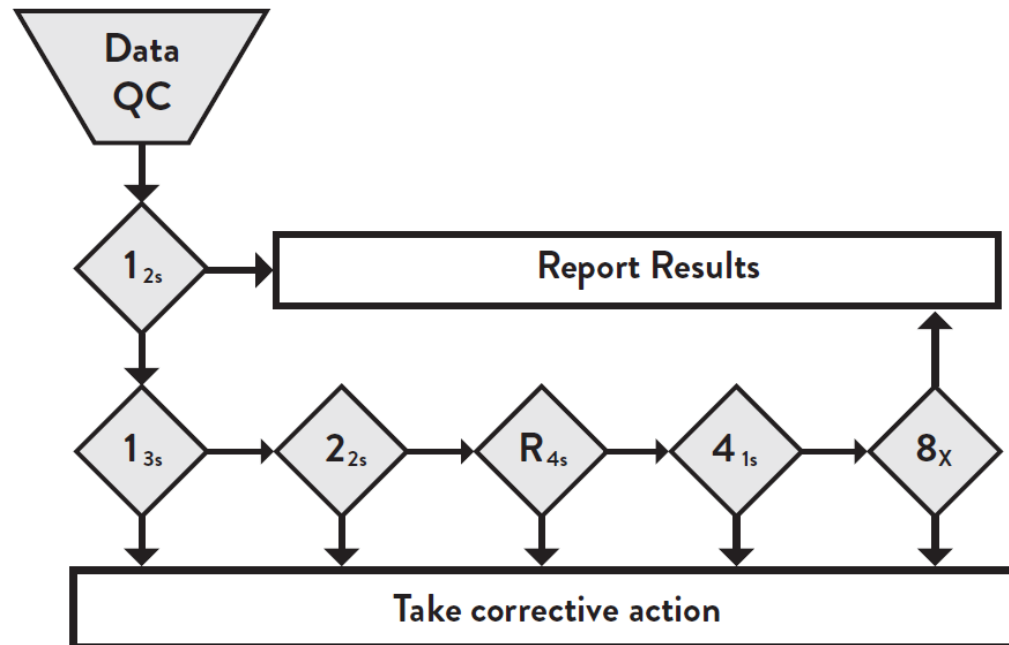
• Beispiele



Quelle: Westgard (1981)

• Westgard „Multi-Rule QC Procedure“

- Kombination von individuellen Regeln
- Entscheidungsregel: STOPP falls eine Westgard-Rule verletzt wird
- Bezeichnung: Regel₁/Regel₂/.../Regel_p
- Beispiel: $1_{2s}/1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x$ Multi-Rule



Quelle: Abbott (2016)



• Zu entdeckende Methodenveränderungen

- 1_{2s} → Warnung für Variabilität (Zufällige Fehler) und Bias (Systematische Fehler)
- 1_{3s} → Variabilität (Zufällige Fehler)
- 2_{2s} → Bias (Systematische Fehler)
- R_{4s} → Variabilität (Zufällige Fehler)
- 4_{1s} → Bias (Systematische Fehler)
- 8_x → Bias (Systematische Fehler)

• Konstruktion von „Multi-Rule Prozeduren“

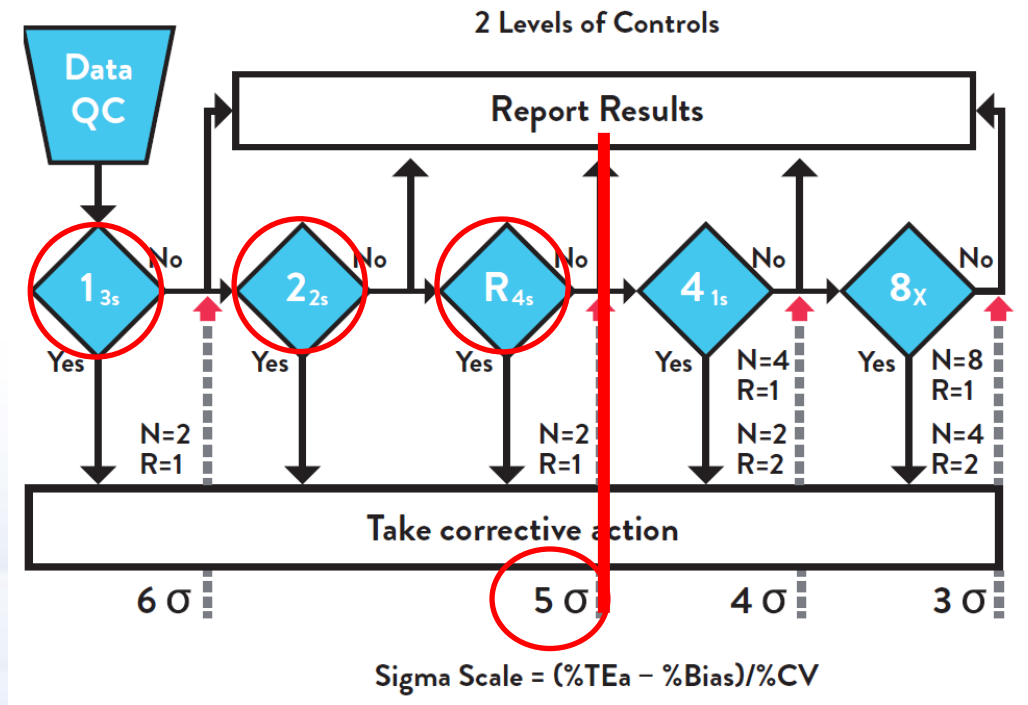
- Vergleich von individuellen Rules und Rule Kombinationen für
 - Definierte Methoden-Spezifikationsgrenzen – aTE („Allowable Total Error“)
 - Methoden-Bias und -Precision
- Statistische Wahrscheinlichkeiten und Risiken
 - “Error Detection“ Probability P_{ed}
 - “False Rejection“ Probability P_{fr}



- **Westgard „Sigma-Rules“**

- Konstruktion von „Multi-Rule Prozeduren“ in Abhängigkeit der Methoden-Performance
- Methoden-Performance abhängig von Bias und Precision → Sigma-Level

- **Beispiel für zwei Kontrollen pro Run**



Quelle: Abbott (2016)

