



2019년 12월 6일

EMA/CAT/499821/2019

Committee for Advanced Therapies (CAT)

ATMP의 동등성 관련 고려 사항 Q&A(Questions and answers: Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP))

서론(Introduction)

CHMP scientific advice questions are often related to the suitability of comparability proposals following changes to ATMP manufacturing processes or due to introduction of additional manufacturing sites. Manufacturing process changes may encompass improvements/change in equipment, raw materials and critical starting materials such as the cells or the vector or their suppliers, manufacturing process scale or product stability. Such changes are frequent, especially in the early stages of development of ATMPs.

제조소 추가나 ATMP 제조 공정 변경 이후 동등성 평가 방안의 적합성과 관련하여 CHMP 과학적 자문 요청서가 종종 제출된다. 제조 공정 변경으로는 제조 공정 스케일이나 제품 안정성, 세포나 벡터 같은 중요 출발 물질과 원료, 설비나 관련 공급업체 변경/개선 등이 있다. 이와 같은 변경이 자주 발생하며, 특히 ATMP 개발 초기에 많이 발생한다.

Every change in manufacture should be done in accordance with GMP. The criticality of the changes and the estimation of their impact on the characteristics of the product should determine the amount of comparability data needed. Where applicable, the Variation Regulation¹ (for authorised ATMPs) or the clinical trial framework (for investigational ATMPs) should be followed.

모든 제조 변경을 GMP에 따라 추진해야 한다. 변경의 중요도, 그리고 변경이 제품 특성에 미칠 영향에 대한 평가 결과에 따라, 필요한 동등성 데이터의 양이 달라진다. 해당되는 경우에 허가 변경 규정(허가 받은 ATMP인 경우)이나 임상 시험 규정(임상 시험용 ATMP인

¹ Commission Regulation (EC) No 1234/2008 ('the Variations Regulation')

경우)을 준수해야 한다.

A suitable comparability program is required to support the introduction of changes during the development stages of an ATMP. The acceptable level of flexibility is progressively reduced from the non-clinical stage to the pivotal clinical use. Comparability is also an important tool to support changes after marketing authorisation where the process and the product are expected to be well defined and appropriately controlled by quality specifications and characterisation tools.

ATMP 개발 단계에서 변경을 추진하려면, 적합한 동등성 평가 프로그램이 필요하다. 비임상 단계에서 중추 임상 단계로 가면서, 허용 가능한 유연성 수준이 점차 감소된다. 또한 판매 허가 이후에는 품질 규격과 특성 분석 도구로 공정과 제품을 충분히 규정하고 적절하게 관리해야 할 것이며, 그러므로 판매 허가 이후 변경 시에는 동등성 평가가 중요한 도구라 할 수 있다.

Cell-based advanced therapy medicinal products are complex in terms of composition and dynamic nature (e.g. different function, different differentiation stage, presentation in 3-dimensional forms). Also, the manufacturing process often depends on the combination of multiple biologically active reagents and manufacturing conditions that require careful consideration to ensure that the product remains the same for all patients treated. Changes are often necessary and include renewal of cell lots for production, modifications in the manufacturing process, changes of process scale, change of a raw material supplier, or proposals for additional manufacturing sites sharing the same manufacturing process. In all such cases the comparability exercise becomes a relevant tool to demonstrate that safety and efficacy data with a given preparation is also applicable after the change was introduced. The comparability program for these complex products cannot be based solely on the characterisation of the phenotypic markers related to purity confirming a heterogeneity profile. The dynamic nature of the product reflecting its metabolism, differentiation stage, structural organisation and interactions should be part of the comparability assessment. Functional / biological properties of the product are key to define the level of comparability attained as well as to define the extent of non-clinical and/or clinical data to be generated.

세포 기반 ATMP는 구성과 역동적 특성이 매우 복잡하다(예, 다른 기능, 다른 분화 단계, 3차원 형식 프레젠테이션). 또한 여러 가지 생물학적 활성 시약과 제조 조건이 조합되어 제조 공정을 구성하며, 치료 대상 환자 모두에게 제품이 동일한 상태로 유지되게 하기 위해서는 신중한 관리가 요구된다. 생산용 세포 로트 갱신, 제조 공정 변형, 공정 스케일 변경, 원료 공급업체 변경, 동일한 제조 공정을 공유하는 제조소 추가 등 다양한 변경이

필요할 수 있다. 이와 같은 경우에 변경 이후에도 특정 제제의 안전성과 유효성 데이터가 유효하게 적용됨을 증명하는 도구가 동등성 평가이다. 이와 같이 복잡한 제품의 동등성 프로그램은 이중성 프로파일을 확인하는 순도 관련 표현형 마커의 특성 분석에만 의존할 수 없다. 대사, 분화 단계, 구조적 특성, 상호작용 등 제품의 역동적인 특성을 고려하여 동등성을 평가해야 한다. 제품의 기능적/생물학적 특성은 동등성 수준을 확인하고 필요한 비임상 데이터 및/또는 임상 데이터의 수준을 정하는데 중요하다.

Vector based gene therapy medicinal products can be considered products more closely related to biotechnology in terms of manufacturing process and process controls. In this regard, ICH guideline Q5E can be more extensively considered and the comparability exercise can be focused on the capacity to address the changes with a careful analytical strategy.

벡터 기반 유전자 치료제 의약품은 제조 공정과 공정 관리 측면에서 생명 과학 제품과 유사하다고 볼 수 있다. 그러므로 ICH 가이드라인 Q5E를 상당 부분 참고할 수 있으며, 철저한 분석 전략을 갖추고 변경 관리 능력에 중점을 두어 동등성 평가를 진행할 수 있다.

The present Q&A aims to address specific issues pertaining to the demonstration of comparability at the level of quality aspects for ATMPs.

이 Q&A 문서는 ATMP 품질 측면에서 동등성 증명과 관련된 문제를 설명하기 위한 것이다.

규제 관련 고려 사항(Regulatory consideration)

Changes to the manufacturing requirements registered as part of an ATMP marketing authorisation must be submitted and reviewed through variation procedures, as appropriate. This concept applies also to clinical trial authorisation of an investigational ATMP, for which substantial amendments must be presented.

ATMP 판매 허가 문서에 규정된 제조 기준의 변경 시에는, 적절한 허가 변경 절차에 따라 허가 변경 문서를 제출하고 심사해야 한다. 이 개념은 임상 시험 ATMP의 임상 시험 허가에도 적용되며, 이 경우에 실제 개정 문서를 제출해야 한다.

Q1: What do “comparability” and “comparability exercise” stand for?

"동등성"과 "동등성 평가"는 무슨 의미인가?

A: Comparability is the conclusion of the comparability exercise demonstrating that no adverse impact on the quality, efficacy and/or safety profile of a product has occurred when a manufacturing process change/transfer is introduced for the drug substance/product.

Comparability is not a demonstration of similarity as for a biosimilar approach.

동등성은 원료의약품/완제의약품 제조 공정 변경/이전이 제품 품질, 유효성 및/또는 안전성 프로파일에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하는 동등성 평가의 결론이다. 동등성은 바이오시밀러 제품의 유사성 증명과 다른 것이다.

The comparability exercise is a set of activities including both the generation and analysis of data in the context of a study/studies suitably designed and conducted with identified batches and analytical tools at the quality level. Additional study/studies at the non-clinical and clinical level may be needed to investigate comparability of the batches pre- and post-change/transfer of the manufacturing process.

동등성 평가는 품질 측면에서 분석 도구와 지정 배치를 이용한 시험을 적합하게 설계하고 실시하여 데이터를 생산하고 분석하는 일련의 활동이다. 제조 공정 변경/이전 전/후 배치의 동등성 조사를 위해, 비임상과 임상 측면의 추가 시험이 필요할 수도 있다.

Demonstration of comparability through a suitable exercise is a fundamental part of the evolving manufacturing process to ensure that the safety and/or efficacy data gathered as well as the benefit/risk balance of a product is valid throughout development, for marketing authorisation and beyond.

새로운 제조 공정 도입 시에 적합한 평가 시험을 통해 동등성을 증명하는 것이, 개발 과정 전체적으로나 판매 허가 이후에도 제품의 유익성/위험성 평가 결과와 안전성 및/또는 유효성 데이터가 유효함을 확인하는데 필수적이다.

Q2: How does ICH Q5E guideline that addresses comparability of biological/biotechnological medicinal products, apply to ATMPs?

생물학적/생명공학적 의약품의 동등성에 관한 ICH Q5E 가이드라인을 ATMP에 어떻게 적용하는가?

A: ATMPs are outside the scope of ICH Q5E guideline. ATMPs in general are characterized by starting materials of inherent variability (for cell/tissue-based products), complex biological features and manufacturing processes. The ICH Q5E guideline concept of 'highly similar (and thus comparable) products' on the basis of quality attributes is therefore particularly challenging for cell/tissue-based ATMPs.

ATMP는 ICH Q5E 가이드라인의 적용 대상이 아니다. 일반적으로 ATMP는 내재적 편차가 큰 출발 물질(세포/조직 기반 제품), 복잡한 생물학적 특성, 제조 공정이 특징이다. ICH Q5E 가이드라인에 기술된 품질 특성 요소에 근거한 "상당히 유사한(그러므로 동등한)

제품"이라는 개념은 세포/조직 기반 ATMP에 적용하기가 특히 어렵다.

Overall, the general principles of ICH Q5E can be applied to ATMPs:

전체적으로 ICH Q5E의 일반 원칙을 ATMP에 적용할 수 있다.

- The comparability exercise should be conducted stepwise, starting with the physico-chemical and biological properties of the product. This will be based on analytical testing e.g., routine batch analysis, in-process controls, process validation/evaluation data, characterization and stability studies, as applicable.

제품의 이화학적/생물학적 특성에서 시작하여, 단계적으로 동등성 평가를 실시한다. 분석 시험(예, 정규 배치 분석, IPC, 공정 밸리데이션/평가 데이터, 특성 분석 시험과 안정성 시험 등)을 토대로 실시한다.

- The investigation should focus on the manufacturing process steps most appropriate to detect a change. This may require an evaluation on all critical steps/in-process controls/materials of the manufacturing process downstream of the change.

변화를 감지하는데 가장 적절한 제조 공정 단계에 집중하여 조사를 진행한다. 해당 변경 이후 진행되는 모든 주요 제조 공정 단계/IPC/물품을 평가할 필요가 있을 것이다.

- Analytical methods should be suitable for purpose and sufficiently sensitive to ensure the detection of differences/modifications. Any observed analytical difference should be evaluated in relation to its impact on the product quality, safety and efficacy.

분석 방법은 목적에 적합하고 차이/변화를 감지할 수 있는 충분한 민감성을 갖춰야 한다. 분석 결과에서 차이가 발견되면, 제품 품질, 안전성, 유효성에 미칠 영향을 평가한다.

- If required due to non-comparable results that can have impact on the relevance of the safety and/or efficacy data gathered so far, the comparability exercise should proceed with the generation and evaluation of comparability non-clinical and/or clinical data as necessary to contribute to the conclusion of comparability of the product.

지금까지 수집된 안전성 및/또는 유효성 데이터의 적절성에 영향을 줄 수 있는 비동등성 결과 때문에 필요하다면, 제품의 동등성을 증명하는데 필요한 비임상 및/또는 임상 동등성 데이터를 확보하고 평가하는 동등성 평가를 추진해야 한다.

Q3: How does the risk-based approach (RBA) apply to comparability exercises for ATMPs?

리스크 기반 방식을 ATMP 동등성 평가에 어떻게 적용하는가?

A: The potential impact of the proposed change should always be evaluated for its risks to the quality of the final product and the impact on the efficacy and safety profile of the product. The overall extent of the comparability exercise for ATMPs should therefore be driven by a risk-based approach (RBA). Namely, the RBA should be used to determine an appropriate amount of comparability data and to select a suitable set of relevant critical quality attributes (CQAs) to be compared, taking into account the stage of product development and the number of batches available.

제품의 유효성 및 안전성 프로파일에 대한 영향과 최종 제품 품질에 대한 리스크 측면에서, 예정 변경의 파급 영향을 평가해야 한다. 그러므로 리스크 기반 방식(RBA)으로 ATMP의 동등성 평가 정도를 결정한다. 즉, 제품 개발 단계와 활용 가능한 배치의 수를 고려하여, 리스크 기반 방식으로 적절한 양의 동등성 데이터를 결정하고, 적합한 비교 대상 CQA 항목을 선정한다.

Changes that are considered to have a high risk/impact will require an extensive exercise of comparison at the in-process control level, characterization and release. Whenever relevant, the generation of additional/new validation data has to be taken into account. On the other hand, low risk/impact changes may entail a more limited amount of comparability data. A more comprehensive data package is required to support manufacturing changes in pivotal clinical trials or to the marketing authorisation.

리스크/파급 영향이 크다고 생각되는 변경인 경우, IPC, 특성 분석, 승인 시험 단계에서 광범위한 비교 평가가 필요할 것이다. 관련성이 있는 경우에는 언제나, 추가/신규 밸리데이션 데이터 생산을 고려해야 한다. 반면 리스크/파급 영향이 적은 변경이라면, 보다 적은 양의 동등성 데이터를 확보해도 될 것이다. 중추 임상 시험이나 판매 허가 문서에 기술된 제조 공정을 변경하는 경우에는, 보다 포괄적인 근거 데이터 패키지가 요구된다.

Q4: How should process comparability be addressed?

공정 동등성을 어떻게 평가해야 하는가?

A: A comparability exercise should not only cover evaluation of equivalency of manufactured products but should include also comparison of processes themselves, if relevant. Comparison of processes is particularly important when a new manufacturing site is introduced. Data from process parameters and results of in-process controls should be evaluated to understand better the impact of any introduced changes. Especially for some attributes, it is more suitable

to monitor them at a specific step during the manufacturing process than at the level of drug substance or drug product. These are for example expansion profiles during the cultivation phase, yields of individual steps, monitoring of product or process related impurities etc. The specific strategy should be established based on knowledge gained during the process development.

제조 제품의 동등성 평가, 그리고 관련성이 있을 때는 공정 자체의 비교를 포함하여 동등성 평가를 실시한다. 새로운 제조소를 도입하는 경우에는 공정 비교가 특히 중요하다. 공정 파라미터 데이터와 IPC 결과를 평가하여, 변경의 영향을 파악하고 이해한다. 특히 일부 특성 요소는 원료의약품이나 완제의약품 단계보다 특정 제조 공정 단계에서 모니터링하는 편이 더 적합할 수 있다. 예를 들어 배양 단계의 확대 배양 프로파일, 개별 단계의 수율, 제품 또는 공정 관련 불순물 모니터링 등이 그렇다. 공정 개발 과정에서 획득한 지식을 토대로 전략을 수립한다.

Q5: At what timepoint during the product life cycle should comparability be demonstrated?

제품 라이프사이클 가운데 어느 시점에서 동등성을 증명해야 하는가?

A: It is of importance that the changes implemented in all stages of development are fully evaluated, justified and tracked. Different kinds of changes may be introduced at different phases throughout development. The evaluated risk associated with the change and possible impact on the finished product impact also the focus and level of the expected comparability exercise (see Question 3).

모든 개발 단계에서 추진한 변경을 충분하게 평가하고 타당성을 증명하며 추적 관리하는 것이 중요하다. 여러 개발 단계에서 다양한 변경이 추진될 수 있다. 변경 관련 리스크 평가 결과와 최종 제품에 미치는 영향을 고려하여, 동등성 평가 활동 수준과 방향을 정한다(3번 질문 항목 참조).

At early stages of development, characterisation and analytical tools to support future needs for comparability demonstration should be explored and gathered as early as possible. At this stage, batches are manufactured often at laboratory scale. In this scenario, changes are frequent and can be quite extensive and, as such, comparability is not expected. What is required is to present relevant analytical data that can support data filiation, i.e. to demonstrate representativeness of the non-clinical safety profile of the batches studied to those to be used in the exploratory clinical trials.

개발 초기 단계에서는 추후 동등성 증명이 필요한 경우에 대비하여 특성 평가 및 분석

도구를 최대한 일찍 검토하고 확보한다. 이 단계에서는 실험실 스케일에서 배치가 제조되기도 한다. 이때 변경이 빈번하고 상당히 다양할 수 있으므로, 동등하다고 보기 어렵다. 다만 데이터의 상호 관계를 뒷받침하는데 적절한 분석 데이터를 확보해야 할 것이다. 즉, 탐색적 임상 시험에 사용되는 배치에 대비해 조사 대상 배치의 비임상 안전성 프로파일이 대표성이 있음을 증명한다.

In later stages of development, when more product knowledge is gained, the manufacturing process evolves and pivotal clinical studies take place, a full comparability exercise is required, encompassing a series of in-process tests and parameters, release tests as well as extended characterisation assays.

후기 개발 단계에서는 제품 지식이 많아지면서 제조 공정이 점차 명확하게 규정되고 중추 임상 시험을 실시한다. 이 단계에서는 확대 특성 평가와 일련의 공정 시험 및 파라미터, 승인 시험을 포함해, 전면적인 동등성 평가가 요구된다.

The introduction of substantial changes to the manufacturing process and the final product during pivotal clinical studies are not recommended due the complexity of the comparability exercise and the possible impact of its results on the acceptability of the clinical data. In cases where late stage changes in the manufacturing process are unavoidable, it is recommended to seek for EMA scientific advice.

중추 임상 시험 단계에서 최종 제품과 제조 공정에 실질적인 변경을 도입하는 것은, 동등성 평가의 복잡성과 임상 데이터의 적합성에 미칠 영향 때문에 바람직하지 않다. 후기 개발 단계에서 제조 공정을 불가피하게 변경해야 한다면, EMA의 과학적 자문을 구할 것을 권고한다.

A comparability exercise is equally needed when a new manufacturing site is introduced (see Questions 4 and 12).

새로운 제조소를 추가할 때도 마찬가지로 동등성 평가가 필요하다(4번과 12번 질문 항목 참조).

Q6: What are the analytical tools to consider in a comparability exercise?

동등성 평가 시에 어떤 분석 도구를 고려해야 하는가?

A: For a comparability study of pre- and post-change materials, analytical methods used for release testing are the starting point. Extended characterization tests are needed to demonstrate the comparability of these types of materials at a quality level. Methods related

to the functional and biological characteristics of the drug product are of particular interest and should therefore be developed for characterization/comparability purposes early in the development.

변경 전/후 물품의 동등성 시험에 우선 승인 시험용 시험 방법을 사용한다. 품질 측면에서 변경 전/후 물품의 동등성을 증명하려면 확대 특성 평가가 필요하다. 완제의약품의 기능적 특성 및 생물학적 특성과 관련된 방법이 특히 중요하며, 그러므로 개발 초기에 특성 평가/동등성 평가 목적으로 이와 같은 방법을 개발해야 한다.

The analytical methods should be qualified for the analyte and sufficiently specific, robust, and sensitive. See also Question 2.

분석 대상 물질에 대하여 분석 방법의 적격성평가를 실시하고, 특이성, 완전성, 민감성을 충분하게 구비해야 한다. 2번 질문 항목을 참조한다.

In the undesirable and complex situation when pre-change material is no longer available and side-by-side testing is not possible, the emphasis should be on the used analytical methods. Insufficient information on the analytical methods will cause doubts on reliability of the recorded data. If, in addition, the used analytical methods differ, it will be difficult to establish a link between the pre- and post-change material on the basis of quality. Therefore, bridging of methods used during development needs to be considered to support the comparability claim.

변경 이전 물품을 더 이상 확보할 수 없어 비교 시험이 가능하지 않은 바람직하지 않고 복잡한 상황인 경우, 사용했던 분석 방법에 중점을 둔다. 분석 방법에 대한 정보가 충분하지 않으면, 기록된 데이터의 신뢰성이 의심받을 수 있다. 이외에도 사용한 분석 방법이 다르면, 품질을 토대로 변경 이전 물품과 변경 이후 물품의 연관성을 확립하기 어렵다. 그러므로 동등성을 뒷받침하려면, 개발 과정에서 사용한 분석 방법의 가교를 고려할 필요가 있다.

Q7: What is the preferred approach for demonstrating comparability?

동등성 증명에 바람직한 방식은 무엇인가?

A: In general, there are two main approaches for comparability study:

일반적으로 동등성 시험 방식이 2가지 있다.

- a) Side-by-side testing of products in the same analytical run. Due to the complexity of ATMPs, it is very important to focus on the effect of the introduced change(s). To reduce the source of variability, it is also advisable that both the pre- and post-change processes

should be performed with the same batch of raw materials.

제품을 동일한 방법으로 나란히 시험한다. ATMP의 복잡성 때문에, 변경의 영향에 집중하는 것이 매우 중요하다. 편차 발생원을 줄이려면, 동일한 배치의 원료로 변경 전/후 공정을 모두 실시하는 것이 바람직하다.

Furthermore, to eliminate the effect of variability of a cell starting material a split-based approach is highly recommended. This is important especially for patient-based (e.g. autologous) cell-based products where the intrinsic patient to patient variability can represent a confounding aspect for the demonstration of comparability.

또한 세포 출발 물질의 편차에 따른 영향을 없애기 위해, 분할 기반 방식이 특히 권장된다. 환자별 내재 편차가 동등성 증명에 교란 요소로 작용할 수 있는 환자 기반(예, 자가) 세포성 제품인 경우에 특히 중요하다.

- b) Comparison of post-change data to historical data obtained from pre-change process. This approach is not recommended but it can be acceptable if a side-by-side study is not possible. In this case, potential impact of all variable parameters (analytical methods, personnel, used equipment and materials, ...) need to be evaluated.

변경 이전 공정에서 확보한 과거 데이터와 변경 이후 데이터를 비교한다. 이 방식은 권장되지 않지만, 나란히 평가하는 방법이 가능하지 않을 때는 이 방식을 고려할 수 있다. 이 경우에 모든 가변 파라미터(분석 방법, 작업자, 설비, 물품 등)의 파급 영향을 평가할 필요가 있다.

It is advised that historical data ranges or different statistical approaches (e.g., for control of attributes with a recognised impact) that are utilized for comparability assessment, should be thoroughly selected and justified. In this context, comparability acceptance criteria should always be clearly provided and justified to assure product consistency and therefore comparable efficacy and safety. It should also be considered that acceptance criteria depend on the available data and on the statistical approach/methodology chosen, e.g., a proper interval based on historical data if the approach is based on ranges for post-change individuals/mean, a p-value if the approach is based on inference statistics, etc.

동등성 평가에 사용하는 과거 데이터의 범위나 다른 통계 방식(예, 영향을 받는 것으로 인정되는 특성 요소의 관리)을 엄격하게 선정하고 타당성을 제시할 필요가 있다. 이 경우에 제품 일관성과 동등한 유효성/안전성을 보증하는 동등성 허용 기준을 명확하게 설정하고 타당성을 제시해야 한다. 또한 활용 가능한 데이터와 통계 방식/방법에 따라

허용 기준이 달라질 수 있음을 고려해야 한다(예, 변경 이후 개별 값의 범위/평균에 근거한 방식인 경우에 과거 데이터를 토대로 적절한 구간 설정, 추론 통계에 근거한 방식인 경우에 p 값).

For further statistical aspects, see Question 11.

통계와 관련된 자세한 사항은 11번 질문 항목을 참고한다.

In case comparability studies are performed using stored (starting) materials, drug substance, or final product, the impact of storage should be considered.

보관 중인 (출발) 물질, 원료의약품 또는 최종 제품을 이용해 동등성 시험을 한다면, 보관의 영향도 고려한다.

In the comparability exercise at the time of the MAA, comparability acceptance criteria should always be reported along with the results of the comparability exercise runs.

MAA 당시의 동등성 평가인 경우, 동등성 허용 기준과 동등성 평가 결과를 보고해야 한다.

In both approaches, historical data, if representative, can be used to provide insight into potential "drifts" in quality attributes with possible impact on safety and/or efficacy.

2가지 방식 가운데 어떤 것을 선택하건, 과거 데이터(대표성이 있다면)를 활용해 품질 특성 요소의 "드리프트" 가능성과 안전성 및/또는 유효성에 미칠 영향을 파악할 수 있다.

Q8: For cell-based products, can the comparability exercise be conducted with healthy donor materials to minimise the use of patient materials?

세포 기반 제품인 경우에 환자 유래 원료의 사용을 최소화하기 위하여 건강한 기증자에게서 확보한 원료로 동등성 평가를 할 수 있는가?

A: The use of healthy donor material is acceptable due to patient's material scarcity and/or ethical concerns, but depends on a justification of its representativeness (i.e. do the patient's cells behave in the same way as the healthy donor's cells e.g. regarding transduction efficiency). The representativeness of the manufacturing scale used needs also to be justified. 환자 유래 원료가 부족하거나 윤리적인 문제 때문에 건강한 기증자에게서 확보한 원료를 사용하는 방식도 가능하다. 하지만 대표성을 타당하게 증명할 필요가 있다(즉, 환자의 세포가 건강한 기증자의 세포와 동일한 동태(예, 형질 도입 효율)를 보이는가?). 제조

스케일의 대표성도 타당성을 증명할 필요가 있다.

In case of authorised products, justification of representativeness between healthy and patient starting materials can be leveraged using additional concepts such as concurrent validation/ongoing process verification (see GMP for ATMP², sections 10.40-10.44).

허가 받은 제품인 경우에 동시적 밸리데이션/지속적 공정 베리피케이션 같은 개념을 추가로 적용해, 건강한 기증자 유래 출발 물질과 환자 유래 출발 물질의 대표성을 타당하게 증명할 수 있다(ATMP GMP 10.40-10.44 참조).

Q9. To what extent should stability studies be used in comparability exercises?

동등성 평가 시에 안정성 시험을 어느 정도 해야 하는가?

A: In general, full real time stability studies are not required to support comparability. Nevertheless, stability data are very relevant to understand the impact of changes. Many ATMPs have specific storage conditions (such as cryopreservation) and a relatively long shelf life. In this regard, it is more reasonable to focus on dedicated stability studies under accelerated or stress conditions that can be of value to identify possible differences. For cells with a very short shelf life, real-time stability studies are expected.

일반적으로 동등성을 뒷받침하기 위해 전체 실시간 안정성 시험을 해야 하는 것은 아니다. 그럼에도 불구하고 안정성 데이터는 변경의 영향을 이해하는데 매우 중요하다. 보관 조건(예, 냉동 보관)이 지정되고 유효 기간이 상대적으로 긴 ATMP가 많다. 그러므로 차이점을 파악하는데 도움이 될 수 있는 가속 또는 가혹 안정성 시험에 중점을 두는 것이 더 합리적이다. 유효 기간이 매우 짧은 세포인 경우에, 실시간 안정성 시험을 해야 할 것이다.

If relevant, the in-use stability study after the product's thawing and/or preparation before its administration should be also included as a part of comparability exercise. For example, the cells' sensitivity to the introduced changes could be displayed at the phase of their recovery after storage or additional reconstitution/preparation steps.

관련성이 있을 때는 제품 투여 이전 해동 및/또는 준비 작업 이후 사용시 안정성 시험을 동등성 평가의 일환으로 실시한다. 예를 들어 변경에 대한 세포의 민감성이 보관 이후 회수 단계 또는 추가적인 희석/준비 단계에서 나타날 수도 있다.

² Guidelines on Good Manufacturing Practices specific to Advanced Therapy Medicinal Products (C(2017) 7694 final). Eudralex volume 4 Good Manufacturing Practice.

Even if not routinely included in the shelf-life specifications, addition of relevant characterisation parameters should be considered for comparability purposes. (see also Question 6)

유효 기간 규격에 포함되지 않은 것이라도, 관련성이 있는 특성 평가 파라미터를 동등성 평가 목적으로 추가하는 것으로 고려한다. (6번 질문 항목 참조)

For statistical aspects, see Question 11.

통계 관련 부분은 11번 질문 항목을 참조한다.

Q10: Is there a minimum number of batches that should be included in a comparability exercise?

동등성 평가에 포함시켜야 하는 최소한의 배치 수에 대한 기준이 있는가?

A: There is no 'one size fits all'. For considering the required level of comparability demonstration, the intrinsic variability of the product needs to be evaluated and taken into account.

"모든 상황에 맞는 한 가지 방법"은 없다. 동등성 증명에 필요한 수준을 정할 때는, 제품의 내재 편차를 평가하고 고려할 필요가 있다.

Depending on the type of change introduced, while a small number of batches can serve to demonstrate comparability for a given analytical method where intrinsic variability is minimal and precision and sensitivity is high, other methods such as biological characterisation methods may require more extensive testing of significant numbers of samples as the inherent variability is high. The number of batches included in the comparability exercise needs to be evaluated case by case, and the approach taken requires careful consideration and justification based on the type of change, product and manufacturing process understanding, overall control strategy, sensitivity of the methods and the level of risk.

변경의 종류에 따라, 내재 편차가 최소 수준이고 정밀성과 민감성이 우수한 분석 방법인 경우에 적은 수의 배치로도 동등성 증명에 충분할 수 있고, 생물학적 특성 분석 방법 같은 시험법인 경우에는 내재 편차가 크기 때문에 상당한 수의 검체를 광범위하게 시험할 필요가 있을 것이다. 동등성 평가에 필요한 배치의 수를 상황별로 평가할 필요가 있다. 변경 종류, 제품 및 제조 공정에 대한 이해 수준, 전반적인 관리 전략, 시험법의 민감성과 리스크 수준을 토대로 신중하게 고려하여 정하고 타당성을 증명해야 할 것이다.

The higher the variability between batches, the higher the number of batches required to conclude the comparability exercise.

배치 사이의 편차가 클수록, 동등성 평가에 필요한 배치도 더 많이 필요하다.

Q11: Are statistical approaches appropriate to show comparability of ATMPs?

ATMP의 동등성 증명에 통계 방식이 적절한가?

A: Statistics may provide useful information to support comparability even though any statistical approach has its own limitations and strengths, and those should be well understood and documented before conduct of the comparability exercise and in order to make informed decisions on the comparability utilizing the statistical results.

통계 방식 자체에 장단점이 있지만, 동등성을 뒷받침하는 유용한 정보를 통계 자료에서 확보할 수 있다. 동등성 평가를 시작하기 전에 통계 방법을 충분히 이해하고 문서화한다. 그래야 통계 분석 결과를 활용해, 충분한 정보를 바탕으로 동등성을 평가할 수 있다.

In any case, it is essential that an appropriate pre-specified plan with a justification is provided for the statistical approach chosen and the comparability acceptance criteria proposed for the relevant quality attribute selected according to a risk-based approach. In this regard, it is emphasized that solely meeting specifications is not considered sufficient to conclude on comparability.

어떤 경우이건 사전에 계획을 적절하게 세우고, 리스크 기반 방식에 따라 선정된 관련 품질 특성 요소에 대하여 동등성 허용 기준을 설정하며, 선택한 통계 방법의 타당성을 제시하는 것이 중요하다. 이때 규격에 부합하는 것만으로 동등성을 판단하기에 충분하지 않음을 강조할 필요가 있다.

A risk-ranking of CQAs can be performed to drive the selection of the preferred statistical methodology. A combination of various methodologies can be used to understand the robustness of the chosen statistical approach.

CQA의 리스크 랭킹을 실시하여 바람직한 통계 방법을 선택할 수 있다. 선택한 통계 방식의 완전성을 이해하기 위해 여러 가지 방법을 조합해 활용하기도 한다.

Inclusion of side-by-side analysis of individual values with accompanying descriptive statistics to summarize data (e.g. min-max and 3*sigma ranges) is recommended, particularly when comparing a limited number of samples/batches (e.g., in earlier development phases). Likewise, suitable graphical representations (e.g., individual values scattergrams) could be

provided, allowing the identification of possible shifts within the acceptance criteria.

각 값을 나란히 비교 분석하고 데이터를 요약한 기술적 통계 자료를 추가(예, 최소-최대, 3*시그마 범위)하여 정리하는 방식이 권장된다. 제한된 수의 검체/배치(예, 초기 개발 단계)를 비교할 때는 특히 그렇다. 마찬가지로 적합한 그래프(예, 각 값의 산포도)로 데이터를 정리해, 허용 기준 이내에서 시프트를 파악할 수 있도록 한다.

Further consideration should be given to the reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes (EMA/CHMP/138502/2017).

품질 특성 요소의 비교 평가를 위한 통계 방법에 관한 문서(EMA/CHMP/138502/2017)를 참조한다.

Concerning stability aspects, evaluation of comparability between pre- vs. post-change degradation/"time change" rates may be performed e.g., by comparison of the slopes of the time-based regression lines, when applicable. (See also Question 9)

안정성과 관련해서는 예를 들어 해당되는 경우에 시간 경과에 따른 회귀선의 기울기를 비교하는 식으로, 변경 전/후 분해/"경시 변화" 속도 차이를 토대로 동등성을 평가할 수 있다.

Q12: What is the comparability exercise needed when a new manufacturing site is added to an existing authorisation?

기존 허가에 새로운 제조소를 추가할 때 어떤 동등성 평가가 필요한가?

A: When several manufacturing sites are introduced under the same authorisation procedure, a high degree of comparability is expected to be demonstrated. The comparability of the product manufactured at different sites should be comprehensively substantiated. The first step should be to perform a comparability assessment of the manufacturing process and equivalence of the analytical methods on both sites by evaluation of process parameters and in-process control, to validate the process transfer. Secondly, the comparability of the product itself through release and suitable characterisation testing should be demonstrated. (See also Questions 4, 6 and 9)

동일 허가 절차에 따라 여러 제조소를 도입하는 경우, 높은 수준의 동등성 증명이 필요하다. 서로 다른 제조소에서 제조된 제품의 동등성을 포괄적으로 입증해야 한다. 첫 번째 단계는 공정 파라미터와 IPC를 평가하여 두 제조소의 제조 공정과 분석 방법이 동등한지 평가하고 공정 이전을 밸리데이션하는 것이다. 두 번째는 승인 시험과 적합한 특성 분석 시험을 통해 제품 자체의 동등성을 증명한다. (4번, 6번, 9번 질문 항목 참조)

Q13: Is a comparability exercise needed when changes are made in the manufacturing of starting materials?

출발 물질 제조 공정이 변경될 때도 동등성 평가가 필요한가?

A: An evaluation of the criticality of the change to the manufacturing of the starting material need to be conducted, taking into consideration current process and product understanding. 현 공정 및 제품 이해를 고려해, 출발 물질 제조 변경의 중요도를 평가할 필요가 있다.

When critical changes are made in the manufacturing of starting materials for ATMPs having an impact on the manufacturing process or the finished product, a comparability demonstration is required to ensure the consistent quality of the product and to ensure that the change does not have an adverse effect on the safety or efficacy profile of the product.³ ATMP 출발 물질 제조 공정의 중대한 변경이고 제조 공정이나 최종 제품에 영향을 준다면, 제품 품질의 일관성을 확인하고 변경이 제품의 안전성이나 유효성 프로파일에 부정적인 영향을 주지 않음을 확인하기 위한 동등성 증명이 필요하다.

³ Reference is made to the section on comparability studies in the Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1)

유전자 변형 세포를 함유한 의약품의 품질, 비임상, 임상에 관한 가이드라인 (EMA/CAT/GTWP/671639, Rev.1)에 기술된 동등성 시험 항목을 참조한다.