

Presentazione: Contenuto e criticità dell'ASMF
nel contesto di una AIC

Relatore: Dr.ssa Laura Galatti

data: 27 Aprile 2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarietà di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Laura Galatti**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.



Principi attivi: come sono presentate le informazioni? (1)

In base al tipo di principio attivo è possibile presentare i dati seguendo una delle tre possibili opzioni:

- CEP (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia): solo in caso di p.a. riportati in Ph.Eur.
- ASMF – Active Substance Master File: in riferimento sia a nuovi principi attivi, sia a principi attivi esistenti non inclusi in Farmacopea Europea, sia a principi attivi inclusi in Farmacopea Europea
- Dati completi presenti sul modulo 3



Principi attivi: come sono presentate le informazioni? (2)

I dati sul p.a. (es. caratteristiche chimiche, processo produttivo, controlli durante la produzione, convalida di processo...) possono essere presentati in un ASMF. Le informazioni sono suddivise in due parti:

- Closed part: informazioni confidenziali

Descrizione dettagliata del processo di produzione, QC durante il processo di produzione, Convalida del processo

- Applicant's (open) part:

Tutte le altre informazioni (es. schema della sintesi, specifiche, dati sui lotti, stabilità ...)



Principi attivi: come sono presentate le informazioni? (3)

Struttura del modulo 3.2.S

Table 1	CTD format	Applicant's Part	Restricted Part
3.2.S.1	General information	x	
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	
3.2.S.1.2	Structure	x	
3.2.S.1.3	General properties	x	
3.2.S.2	Manufacture	x	x
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) ²	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	a)	b)
3.2.S.2.3	Control of Materials		x
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	c)	d)
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation		x
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		x
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	e)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	f)
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	
3.2.S.6	Container Closure System	x	
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	
3.2.S.7.3	Stability data	x	

² Including all companies involved in the manufacture of the active substance, including quality control/ in process testing sites, intermediate manufacturers, milling and sterilisation sites.

Principi attivi: come sono presentate le informazioni? (4)

CEP (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia)

- Rilasciato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines).

- La presentazione del CEP è opzionale e non obbligatoria per i p.a. di Ph. Eur., tuttavia rappresenta l'opzione da preferire.

- Il CEP sostituisce i dati delle corrispondenti sezioni del modulo 3 e pertanto non è necessario richiedere ulteriori informazioni eccetto quelle relative a quelle caratteristiche fisico-chimiche del p.a. non coperte dal CEP (es. particle size o polimorfismo) o i dati di stabilità ove il "retest period" non sia riportato sul CEP.



Principi attivi: come sono presentate le informazioni? (5)

CEP (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia)

Il riferimento al(i) CEP viene riportato nelle relative sezioni della parte 3.2.S.

Copia del(i) CEP viene fornita nel modulo 3.2.R (e nell'annex 6.10 dell'application form nel Modulo 1)

Le informazioni non coperte dal CEP devono essere fornite nelle relative sezioni della parte 3.2.S



ASMF: Criticità

- Ridefinizione degli starting materials
- Controllo delle impurezze, incl. impurezze muategene, solventi residui ed elemental impurities



Criticità del modulo 3.2.S: Ridefinizione degli Starting Materials

Riferimento: *Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances (Settembre 2014)*

Perchè ridefinire gli starting materials?

Frequentemente gli starting materials proposti hanno una struttura già complessa; le brevi vie di sintesi proposte non sono normalmente accettate.



Ridefinizione degli Starting Materials

Principi per stabilire dove comincia il processo di produzione del principio attivo:

- Modifiche delle caratteristiche dei materiali o delle condizioni di produzione che si verificano all'inizio del processo di produzione hanno minore possibilità di condizionare la qualità del principio attivo.
- Le impurezze introdotte o che si sviluppano all'inizio del processo di produzione solitamente hanno maggiore possibilità di essere rimosse rispetto a quelle generate alla fine del processo e dunque hanno minore possibilità di essere trasferite al principio attivo.



Ridefinizione degli Starting Materials

E' necessario sapere come si forma il principio attivo. Deve essere incluso un numero sufficiente di step chimici perchè si possano comprendere generazione, destino e controllo delle impurezze. Sono necessarie anche le informazioni sugli step iniziali di sintesi e di purificazione per comprendere il rischio del carry over delle impurezze e per dimostrare che la strategia di controllo proposta mitiga sufficientemente questo rischio.

La descrizione dettagliata del processo di produzione deve comprendere tutti gli step critici per la qualità del principio attivo. L'esecuzione degli step di produzione in GMP ed una appropriata strategia di controllo garantiscono la qualità del principio attivo.

The fewer synthetic steps carried out under GMP, the higher the risk to the quality of the active substance.



Ridefinizione degli Starting Materials

Lo starting material deve essere una sostanza di proprietà e struttura chimica definite. Esso è incorporato come frammento strutturale significativo nella struttura del principio attivo; ciò lo distingue da reagenti, solventi o altri raw materials.

Tuttavia, la giustificazione di un intermedio di fase finale come starting material in base alla dichiarazione secondo cui esso è un frammento strutturale significativo non è valida poichè essa si potrebbe applicare a qualunque intermedio del processo produttivo.



Ridefinizione degli Starting Materials

Strumenti necessari all'assessor per giudicare l'adeguatezza degli SM:

- Informazioni su produttore e fornitore degli starting materials con nome ed indirizzo.
- Schema della via di sintesi che includa reagenti, catalizzatori e solventi.
- Specifiche degli starting materials che riportino i limiti di impurezze, reagenti, solventi e catalizzatori.
- I metodi analitici devono essere validati.
- Dati su carry over delle impurezze.



Criticità del modulo 3.2.S: Controllo delle Impurezze

Riferimento : ICHQ3A

Le impurezze si classificano in:

- Impurezze organiche
- Impurezze inorganiche
- Solventi residui (ICHQ3C)

Le impurezze organiche si possono sviluppare durante il processo o lo storage ed includono: starting materials, intermedi, prodotti di degradazione, reagenti, ligandi

Le impurezze inorganiche possono essere risultato del processo di produzione ed includono reagenti, ligandi, catalizzatori, sali inorganici, metalli



Impurezze

Le specifiche del principio attivo devono includere:

Impurezze Organiche:

- Ogni impurezza specificata identificata
- Ogni impurezza specificata non identificata
- Qualsiasi impurezza non specificata con criterio di accettabilità \leq alla soglia di identificazione
- Impurezze totali (mai la somma aritmetica delle singole impurezze)

Impurezze inorganiche (Elemental Impurities)

Solventi residui



Impurezze

Attachment 1: Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Reporting Threshold ^{2,3}	Identification Threshold ³	Qualification Threshold ³
≤ 2g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)	0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)
> 2g/day	0.03%	0.05%	0.05%

¹ The amount of drug substance administered per day

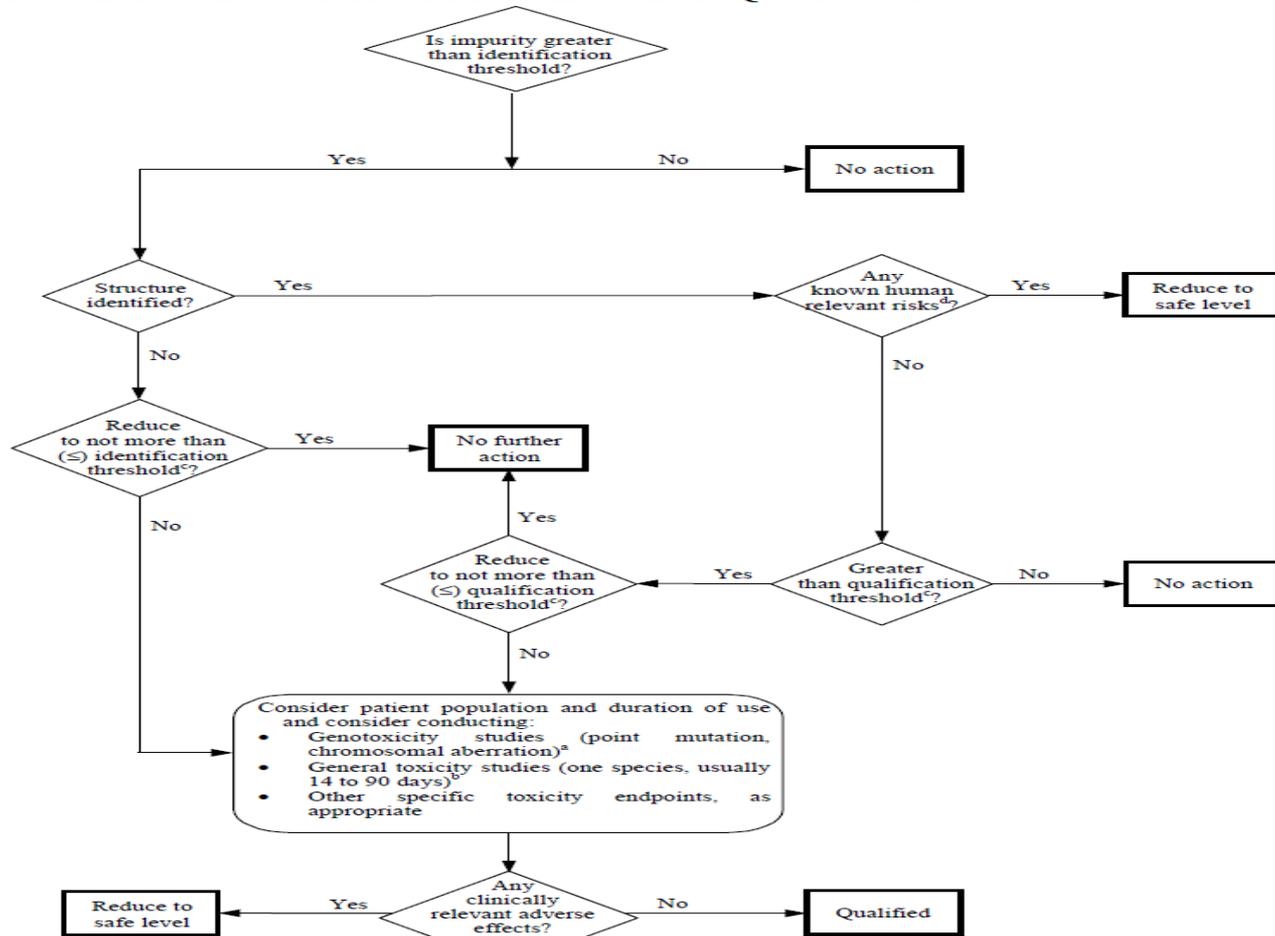
² Higher reporting thresholds should be scientifically justified

³ Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic



Impurezze

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification



Impurezze Mutagene

Riferimento: *Assessment and Control of DNA reactive (Mutagenic) impurities in Pharmaceuticals to limit potential Carcinogenic risk (M7)*

La ICHM7 è destinata a nuovi PA e prodotti medicinali durante lo sviluppo clinico e la successiva commercializzazione. Si applica anche a post-approval submissions di prodotti medicinali ed a nuove domande di AIC per prodotti a base di un PA presente in un prodotto approvato, in entrambi i casi solo se:

- Le modifiche alla sintesi del PA danno come risultano nuove impurezze o aumentato criterio di accettabilità per impurezze esistenti
- Le modifiche di formulazione, composizione o processo di produzione determinano nuovi prodotti di degradazione o aumentato criterio di accettabilità per i prodotti di degradazione esistenti
- Sono apportate modifiche all'indicazione o alla posologia che influenzano significativamente l'accettabile livello di rischio di cancro.



Impurezze Mutagene

Assessment and Control of DNA reactive (Mutagenic) impurities in Pharmaceuticals to limit potential Carcinogenic risk (M7)

La linea guida si focalizza sulle sostanze reattive sul DNA che hanno la possibilità di causare direttamente un danno al DNA quando presenti a bassi livelli portando a mutazioni e dunque causando potenzialmente cancro.

La linea guida pertanto classifica 5 classi di impurezze.



Impurezze Mutagene

Table 1: Impurities Classification with Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions

Class	Definition	Proposed action for control (details in Section 7 and 8)
1	Known mutagenic carcinogens	Control at or below compound-specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (bacterial mutagenicity positive*, no rodent carcinogenicity data)	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC)
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC) or conduct bacterial mutagenicity assay; If non-mutagenic = Class 5 If mutagenic = Class 2
4	Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic	Treat as non-mutagenic impurity
5	No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Treat as non-mutagenic impurity

*Or other relevant positive mutagenicity data indicative of DNA-reactivity related induction of gene mutations (e.g., positive findings in *in vivo* gene mutation studies)



Impurezze Mutagene

Acceptable intakes (1):

TTC (Threshold of Toxicological Concern) -basec Acceptable Intakes (Classi 2 e 3): A TTC-based acceptable intake of a mutagenic impurity of 1.5 µg per person per day is considered to be associated with a negligible risk and can in general be used for most pharmaceuticals as a default to derive an acceptable limit for control. This approach would usually be used for mutagenic impurities present in pharmaceuticals for long-term treatment (> 10 years) and where no carcinogenicity data are available.



Impurezze Mutagene

Acceptable intakes (2):

Acceptable Intakes Based on Compound-Specific Risk Assessments:

Mutagenic Impurities with Positive Carcinogenicity Data (Class 1):

Compound-specific risk assessments to derive acceptable intakes should be applied instead of the TTC-based acceptable intakes where sufficient carcinogenicity data exist.

Mutagenic Impurities with Evidence for a Practical Threshold : The regulatory approach to such compounds can be based on the identification of a No-Observed Effect Level (NOEL) and use of uncertainty factors (ICH Q3C(R5), Ref. 7) to calculate a Permissible Daily Exposure (PDE) when data are available.



Impurezze Mutagene

Acceptable intakes (3):

Acceptable Intakes in Relation to LTL (Less-Than-Lifetime) Exposure:

The TTC-based acceptable intake of 1.5 µg/day is considered to be protective for a lifetime of daily exposure. To address LTL exposures to mutagenic impurities in pharmaceuticals, an approach is applied in which the acceptable cumulative lifetime dose (1.5 µg/day x 25,550 days = 38.3 mg) is uniformly distributed over the total number of exposure days during LTL exposure. This would allow higher daily intake of mutagenic impurities than would be the case for lifetime exposure and still maintain comparable risk levels for daily and non-daily treatment regimens.

Table 2: Acceptable Intakes for an Individual Impurity

Duration of treatment	≤ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [µg/day]	120	20	10	1.5



Impurezze Mutagene

Acceptable intakes (4):

Acceptable Intakes for Multiple Mutagenic Impurities

The TTC-based acceptable intakes should be applied to each individual impurity. When there are two Class 2 or Class 3 impurities, individual limits apply. When there are three or more Class 2 or Class 3 impurities specified on the drug substance specification, total mutagenic impurities should be limited as described in Table 3 for clinical development and marketed products.

For combination products each active ingredient should be regulated separately.

Table 3: Acceptable Total Daily Intakes for Multiple Impurities

Duration of treatment	≤ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Total Daily intake [µg/day]	120	60	30	5

Solventi Residui

Riferimento: Linea Guida ICHQ3C (R6)

Residual solvents in pharmaceuticals are defined here as organic volatile chemicals that are used or produced in the manufacture of drug substances or excipients, or in the preparation of drug products. Since there is no therapeutic benefit from residual solvents, all residual solvents should be removed to the extent possible to meet product specifications, good manufacturing practices, or other quality-based requirements.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Solventi Residui

Classificazione dei solventi residui in funzione del risk assessment

- Class 1 solvents: Solvents to be avoided

Known human carcinogens, strongly suspected human carcinogens, and environmental hazards.

- Class 2 solvents: Solvents to be limited

Non-genotoxic animal carcinogens or possible causative agents of other irreversible toxicity such as neurotoxicity or teratogenicity. Solvents suspected of other significant but reversible toxicities.

- Class 3 solvents: Solvents with low toxic potential

Solvents with low toxic potential to man; no health-based exposure limit is needed. Class 3 solvents have PDEs of 50 mg or more per day.



Solventi Residui

$$\text{Concentration (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{dose}} \quad (1)$$

Here, PDE is given in terms of mg/day and dose is given in g/day.

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}} \quad (1)$$

PDE= Permitted Daily Exposue

NOEL= No-observed-effect level



Solventi Residui

Table 1. Class 1 solvents in pharmaceutical products (solvents that should be avoided).

Solvent	Concentration limit (ppm)	Concern
Benzene	2	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental hazard

Acetone, Toluene, Metanolo, Etanolo, Isopropanolo, Xilene, Esano ed Etere di Petrolio possono essere contaminati da Benzene.

Il Diclorometano può essere contaminato dal Tetracloruro di Carbonio.



Solventi Residui

Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances:

A. Class 1 solvents used as starting materials

Certain class 1 solvents can be used as starting materials.

Indeed, the use of benzene as a starting material is unavoidable when benzene is a structural part of the active substance.

Benzene, as a starting material, is commonly used in the very early steps of syntheses, well before the key starting material obtained.

When class 1 solvents are used as starting materials they should be routinely controlled, either in a suitable intermediate or in the final active substance.



Solventi Residui

B. Class 1 solvents present as an impurity (1)

Where a class 1 solvent might be present in another solvent, a routine test for this class 1 solvent, on a suitable intermediate or on the final active substance, is not required when:

- The limit applied to the originator solvent is such that the class 1 solvent will be present in the active substance at levels below the limits set out in the guideline, taking into account the maximum likely level of contamination of the class 1 solvent. The volatility of both solvents in the drying processes must be taken into account when applying this argument;



Solventi Residui

B. Class 1 solvents present as an impurity (2)

Where a class 1 solvent might be present in another solvent, a routine test for this class 1 solvent, on a suitable intermediate or on the final active substance, is not required when:

- It is demonstrated with a validated method that the class 1 solvent is not more than 30 % of the specified limit, in a suitable intermediate or in the final active substance. Supporting data should be presented on 6 consecutive pilot scale batches or 3 consecutive industrial scale batches;
- The specification for the originator solvent used includes a routinely performed test and limit for the class 1 solvent.



Linea Guida ICHQ3D (Elemental impurities)

Entrata in vigore

- Nuove AIC di nuovi prodotti (nuovi principi attivi)

Giugno 2016

- Nuove AIC di prodotti con principi attivi esistenti

Giugno 2016

- Prodotti già autorizzati

Dicembre 2017



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Confronto tra precedente linea guida UE e linea guida ICHQ3D (1)

Precedente Linea Guida UE (*GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS
FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTS*)

- Destinata alla contaminazione nel principio attivo
- Catalizzatori e reagenti
- PDE per 15 elementi
- Classificazione degli elementi basata sulla tossicità
- No Risk Assessment



Confronto tra precedente linea guida UE e linea guida ICHQ3D (2)

ICHQ3D

- Focalizzata sulla contaminazione nel prodotto finito
- Tutte le fonti di impurezze elementali
- PDE per 24 elementi (PDE per somministrazione orale, parenterale ed inalatoria per tutti gli elementi)
- Classificazione degli elementi basata sulla tossicità e sulla possibile presenza nel prodotto finito
- Risk Assessment



Contenuto della linea guida ICHQ3D

La linea guida si focalizza in particolare su:

- Safety assessment delle possibili impurezze elementali
- Classificazione degli elementi
- Risk assessment
- Controllo delle impurezze elementali
- Conversione tra PDE e concentrazioni limite
- Monografie dei singoli elementi



Safety assessment delle impurezze elementali

Metodo utilizzato per stabilire il PDE (orale, parenterale ed inalatorio) degli elementi secondo quanto stabilito nell'ICHQ3C:

Gli elementi presi in esame nella linea guida sono stati valutati analizzando dati pubblicati in riviste scientifiche, standard internazionali, AR ecc.

I fattori considerati per valutare il PDE sono stati:

- Probabile stato di ossidazione dell'elemento nel prodotto finito;
- Esposizione dell'uomo e dati di sicurezza;
- Studi sugli animali;
- Via di somministrazione;
- Endpoint;

E' richiesta la compliance ai PDE della linea guida



Safety assessment delle impurezze elementali

Livelli di impurezze elementali maggiori rispetto al PDE stabilito dalla LG ICHQ3D possono essere accettabili solo in determinati casi, per es.:

- Dosi intermittenti;
- Trattamenti a breve termine (cioè 30 giorni o meno);
- Indicazioni particolari (es. malattie rare).



Classificazione degli elementi

La Linea Guida ICHQ3D suddivide gli elementi in 3 classi in base alla loro tossicità (PDE) ed alla probabilità che siano presenti nel prodotto medicinale.

La probabilità che tali elementi siano presenti è stata ricavata da una serie di fattori tra i quali:

- la probabilità d'uso nel processo di produzione,
- la probabilità di essere impurezze isolate con altre impurezze elementali nei materiali usati nel processo,
- l'abbondanza naturale e la distribuzione nell'ambiente di tali elementi.



Classificazione degli elementi

Classe 1:

Gli elementi As, Cd, Hg e Pb sono tossici per l'uomo e di norma non vengono utilizzati nella produzione di farmaci. La loro presenza nei prodotti finiti proviene solitamente da materiali di uso comune (es. mined excipients*). Sulla base della loro natura caratteristica, questi quattro elementi devono essere sempre presi in esame nel risk assessment per tutte le possibili fonti delle impurezze e per tutte le vie di somministrazione.

- * Mined Excipients: e.g. Sodium chloride, Titanium dioxide, Calcium carbonate, Talc.



Classificazione degli elementi

Classe 2:

Gli elementi di questa classe sono generalmente considerati tossici per l'uomo in funzione della via di somministrazione. Essi si dividono ulteriormente nelle due sotto-classi 2A e 2B in base alla probabilità che siano presenti nel prodotto finito.

Classe 2A:

Gli elementi di questa classe hanno probabilità piuttosto alta di essere presenti nel prodotto finito e pertanto richiedono un risk assessment per tutte le potenziali fonti delle impurezze elementali e per tutte le vie di somministrazione.

Essi sono Co, Ni e V.



Classificazione degli elementi

Classe 2B:

Gli elementi di questa classe hanno una probabilità ridotta di essere presenti nel prodotto finito a causa della loro bassa abbondanza e della bassa possibilità di essere isolati assieme ad altri materiali. Di conseguenza essi possono essere esclusi dal risk assessment purchè essi non siano aggiunti intenzionalmente durante la produzione del principio attivo o degli eccipienti.

Essi sono Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se e Tl.



Classificazione degli elementi

Classe 3:

Gli elementi di questa classe hanno tossicità piuttosto bassa per la via di somministrazione orale (PDE alto, generalmente $> 500 \mu\text{g}/\text{die}$) ma possono dover essere considerati nel risk assessment nel caso della via inalatoria o di quella parenterale. Nel caso della via orale, a meno che questi elementi non siano aggiunti intenzionalmente, non necessitano di essere considerati nel risk assessment. Essi sono Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb e Sn.



Classificazione degli elementi

Elementi da considerare nel Risk Assessment:

Element	Class	If intentionally added (all routes)	If not intentionally added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Per sviluppare adeguati controlli delle impurezze elementali è necessario seguire i principi della linea guida ICHQ9.

Il risk assessment del prodotto si deve focalizzare sulla valutazione dei livelli di queste impurezze nel prodotto finito in relazione ai PDE riportati nella LG ICHQ3D. Il risk assessment deve contenere le seguenti informazioni (ma non solo): dati generati dal produttore di prodotto finito, informazioni fornite dai produttori di principio attivo/eccipienti e/o dati disponibili dalla letteratura.

Il Summary del Risk Assessment deve essere inserito nel dossier della nuova AIC o, nel caso di prodotti già autorizzati, allegato alla documentazione della variazione.



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

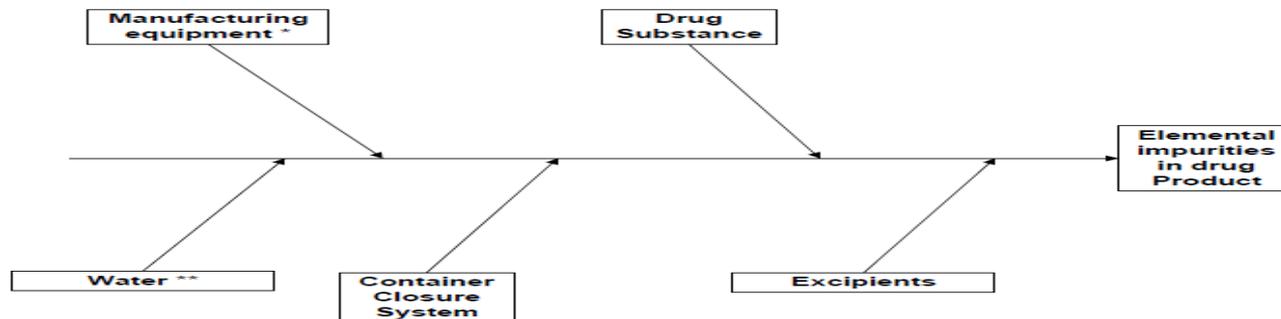
Il processo su cui basare il risk assessment è costituito dai seguenti step:

- Identificare le fonti delle impurezze elementali
- Valutare la presenza di ogni specifica impurezza elementale nel prodotto finito determinandone i livelli osservati e confrontandoli con il PDE stabilito.
- Riassumere e documentare il risk assessment. Identificare se i controlli in essere sono sufficienti o identificare ulteriori controlli finalizzati a limitare le impurezze elementali nel prodotto finito (es. attraverso la presentazione delle relative variazioni).



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Fonti potenziali di impurezze elementali



* Il rischio di contaminazione può essere ridotto con processi compliant alle GMP

** Il rischio di contaminazione può essere ridotto dalla compliance con la Eur. Ph.

Il rischio di contaminazione da contenitori è maggiore nel caso di forme farmaceutiche in soluzione e di contenitori in materiale plastico.



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Dopo aver concluso la fase di identificazione delle possibili impurezze elementali ci sono due possibili esiti:

- A seguito del processo di risk assessment (RA) non viene identificata alcuna impurezza elementale. La conclusione del risk assessment, i dati e le informazioni a supporto devono essere adeguatamente documentati.
- Dal processo di risk assessment vengono identificate una o più possibili impurezze elementali. Per qualsiasi impurezza identificata nel processo, il RA deve considerare se ci sono molteplici fonti di tale impurezza e documentare la conclusione dell'assessment.



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Nel summary del Risk Assessment è necessario tenere conto dei livelli osservati delle impurezze elementali rispetto al PDE di tali impurezze.

A tale scopo la soglia di controllo si definisce come un livello pari al 30% del PDE nel prodotto finito. La soglia di controllo può essere usata per determinare se siano richiesti ulteriori controlli (es. azioni correttive attraverso la presentazione delle relative variazioni).



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Il livello e la variabilità di un'impurezza elementale possono essere stabiliti fornendo i dati su almeno 3 lotti industriali o 6 lotti pilota dei singoli componenti del prodotto finito.

In alcuni casi (es. Mined excipients) o quando i risultati mostrano valori al limite della soglia di controllo, possono essere necessari risultati su un numero maggiore di lotti o può essere necessaria l'introduzione della specifica.

I dati analitici non giustificano comunque l'assenza di un RA.



Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Qualora sia previsto dal RA che il livello totale della singola impurezza elementale proveniente da tutte le fonti nel prodotto finito è ampiamente inferiore al 30% del PDE, non saranno richiesti ulteriori controlli.

Qualora dal RA non si possa dimostrare che il livello della singola impurezza è ampiamente inferiore alla soglia di controllo, allora dovranno essere stabiliti ulteriori controlli per assicurare che il livello dell'impurezza elementale non superi il PDE nel prodotto finito.



Controllo delle impurezze elementali

Il controllo delle impurezze elementali è parte della strategia di controllo del prodotto medicinale ed assicura che non vengano superati i limiti PDE. Qualora il livello di un'impurezza elementale superi la soglia di controllo (30%del PDE), dovranno essere implementate ulteriori misure quali ad es.:

- modifiche degli step del processo di produzione allo scopo di ridurre le impurezze sotto la soglia di controllo;
- implementazione di controlli in process;
- introduzione di limiti di specifica per eccipienti e materiali (es. intermedi di sintesi), principio attivo o prodotto finito;
- scelta di contenitori adeguati.



Controllo delle impurezze elementali

L'introduzione di qualsiasi ulteriore misura di controllo deve avvenire attraverso la presentazione della relativa variazione all'autorità competente.

Non esiste una variazione specifica correlata alla Linea Guida ICHQ3D; ogni singola variazione deve essere pertanto classificata in base alla Linea Guida delle variazioni (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 2013/C 223/01). Deve essere fornita tutta la documentazione richiesta dalla linea guida ed in aggiunta deve essere fornito il Summary del Risk Assessment con le relative conclusioni.



Conversione tra PDE e concentrazioni limite ICHQ3D

La Linea Guida descrive quattro opzioni accettabili per stabilire le concentrazioni delle impurezze elementali nel prodotto finito o nei singoli componenti, allo scopo di assicurare che il prodotto finito non ecceda il PDE. Sono fortemente consigliate le opzioni basate sull'analisi dei componenti.

Opzione 1: Common permitted concentration limits of elements across drug product components for drug products with daily intakes of not more than 10 grams:

$$\text{Concentration}(\mu\text{g} / \text{g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g} / \text{day})}{\text{daily amount of drug product}(\text{g} / \text{day})}$$

Opzione 2a: Common permitted concentration limits across drug product components for a drug product with a specified daily intake.



Conversione tra PDE e concentrazioni limite ICHQ3D

Opzione 2b: Permitted concentration limits of elements in individual components of a product with a specified daily intake:

$$\text{PDE}(\mu\text{g}/\text{day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k$$

k = an index for each of N components in the drug product

C_k = permitted concentration of the elemental impurity in component k ($\mu\text{g}/\text{g}$)

M_k = mass of component k in the maximum daily intake of the drug product (g)

Opzione 3: Finished Product Analysis (si utilizza l'equazione dell'opzione 1 da adattare alla dose massima giornaliera del prodotto).

L'opzione 3 basata sull'analisi sul prodotto finito è consigliabile come approccio iniziale (se l'esito del RA dimostra che l'impurezza elementale è $> 30\%$ del PDE, è necessario poi utilizzare un approccio basato sui singoli componenti).



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (1)

Il documento riporta considerazioni necessarie al fine della corretta implementazione dell'ICHQ3D nell'Unione Europea. Discute:

1. Different Approach to risk assessment
 - Drug Product Approach e Component Approach (raccomandato)
2. Particulars for Intentionally added elements
 - Catalyst introduced in the last step of the synthesis (evidenza per cui i livelli stanno ampiamente < 30% del PDE o, in caso di dati limitati, aggiunta di specifica con skip test).
 - Drug substance manufacturers' specification (es. con opzione 1 nel caso in cui manchino dati da parte del produttore di prodotto finito sull'assunzione massima).



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (2)

3. ASMF/CEP: dossier expectations and assessment strategy (1):

Stessi requisiti di implementazione sia per l'ASMF che per il CEP.

Deve essere descritta la sintesi del principio attivo, includendo informazioni su tutti i catalizzatori aggiunti intenzionalmente e sui reagenti. Un summary del risk assessment/risk management del principio attivo (p.a.) sulla possibilità di impurezze elementali aggiunte intenzionalmente nel p.a. deve essere incluso nell'ASMF/CEP e reso disponibile al produttore di prodotto finito (per consentirgli il suo risk assessment complessivo) nonchè all'autorità competente. Esso deve includere i controlli di tali impurezze o gli step necessari alla loro riduzione.



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (3)

3. ASMF/CEP: dossier expectations and assessment strategy (2):

E' raccomandato inoltre che il dossier dell'ASMF/CEP contenga un Summary del risk assessment/management che includa anche tutte le altre impurezze elementali potenziali provenienti da altre fonti oltre che dagli elementi aggiunti intenzionalmente, inclusi gli step necessari alla loro riduzione, allo scopo di informare i produttori di prodotto finito sul risk assessment complessivo.



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (4)

3. ASMF/CEP: dossier expectations and assessment strategy (3):

Si possono immaginare due scenari:

- Presentazione di un Summary di un risk assessment/management per le impurezze elementali da parte del produttore di principio attivo.
- Non è eseguito alcun risk assessment/management da parte del produttore di principio attivo.



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (5)

- Presentazione di un Summary di un risk assessment/management per le impurezze elementali da parte del produttore di principio attivo:

Tale informazione servirà al produttore di prodotto finito per la realizzazione del risk assessment generale; essa sarà inoltre valutata dal quality assessor/CEP assessor. I report interni ed i dati sui quali si basa il Summary del risk assessment/management devono essere disponibili per le ispezioni GMP.



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (6)

- Non è eseguito alcun risk assessment/management da parte del produttore di principio attivo (p.a.):

E' obbligatorio fornire informazioni dettagliate sulla sintesi del p.a. incluse le informazioni su qualsiasi catalizzatore metallico o reagente utilizzato. Il quality assessor/CEP assessor valuterà l'uso di tali catalizzatori e reagenti. Se il livello dell'impurezza elementale è controllato di routine dal produttore di p.a., l'assessor valuterà anche la procedura analitica ma non farà una conclusione sulla compliance all'ICHQ3D nell'assessment report dell'ASMF/CEP, poichè essa sarà fatta nel contesto dell'assessment del prodotto finito.



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (7)

Additional information on the CEP (1):

Quando rilascia un CEP l'EDQM deve considerare la necessità della trasparenza in merito alle sostanze soggette all'ICHQ3D riguardo a:

- Uso di qualsiasi elemento intenzionalmente aggiunto, per es. catalizzatori metallici (obbligatorio- valutato dal CEP assessor);
- Qualsiasi specifica in essere nel principio attivo o nell'intermedio per limitare i livelli delle impurezze elementali (metodi e risultati dei batches sono valutati dal CEP assessor mentre l'accettabilità dei limiti applicati dal produttore di p.a. viene valutata ma la conclusione sarà fatta quando si valuterà il prodotto finito). Sufficienti informazioni saranno riportate nel CEP per informare i produttori di prodotto finito sul risk assessment complessivo.



Implementation strategy of ICHQ3D guidance (December 2016) (7)

Additional information on the CEP (2):

Quando rilascia un CEP l'EDQM deve considerare la necessità della trasparenza in merito alle sostanze soggette all'ICHQ3D riguardo a:

- Riassunto o esito del risk assessment/management dei produttori sugli elementi aggiunti intenzionalmente/non intenzionalmente, qualora esso sia fornito dal titolare del CEP (allegato al CEP). Se esso non è fornito con il CEP, si intende che tale informazione non è stata ricevuta dall'EDQM.



THE WORKSHARING PROCEDURE FOR THE ASSESSMENT OF ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE

Doc. Ref: CMDh/308/2013 Rev.1 January 2017

La procedura di ASMF worksharing nasce dalla necessità di uniformare e condividere la valutazione degli ASMF a livello europeo, poiché uno stesso ASMF può essere presentato in più procedure di nuova AIC con conseguente possibile difformità di assessment ed inutile duplicazione del lavoro di valutazione. La procedura di WS crea vantaggio anche ai titolari di ASMF e di AIC poiché si evita la necessità di presentare numerosi aggiornamenti di ASMF.

Essa attualmente si applica solo alle richieste di nuove AIC (e successive variazioni) per via DC e centralizzata.

La procedura si ritiene fortemente raccomandata.

