

Presentazione: ICHQ3D, Follow-up :  
aspettative dell'Ente regolatorio e criticità

Relatore: Dr.ssa Laura Galatti

data: 10 ottobre 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. Titorità 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.



# Entrata in vigore della Linea Guida

- 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



# 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 (permitted daily exposure) orale, parenterale ed inalatorio degli elementi:

Vengono seguiti i principi dell'ICHQ3C:

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

Il peso è 50 kg per tutte le popolazioni  
NON SI DEVE USARE LA TTC



# Safety assessment delle impurezze elementali

Metodo utilizzato per stabilire il PDE (orale, parenterale ed inalatorio) degli elementi:

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



# Classificazione degli elementi

Confronto dei PDE tra precedente linea guida UE e nuova linea guida ICHQ3D:

New elements		Higher PDE	Lower PDE	Excluded
Cd	Pb	Pt (oral + inh.)	V	Mn
As	Hg	Ni (inh.)	Ni (oral + par.)	Fe
Co	Tl	Mo		Zn
Au	Se	Cu		
Ag	Li	Cr		
Sb	Ba			
Sn				



# 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

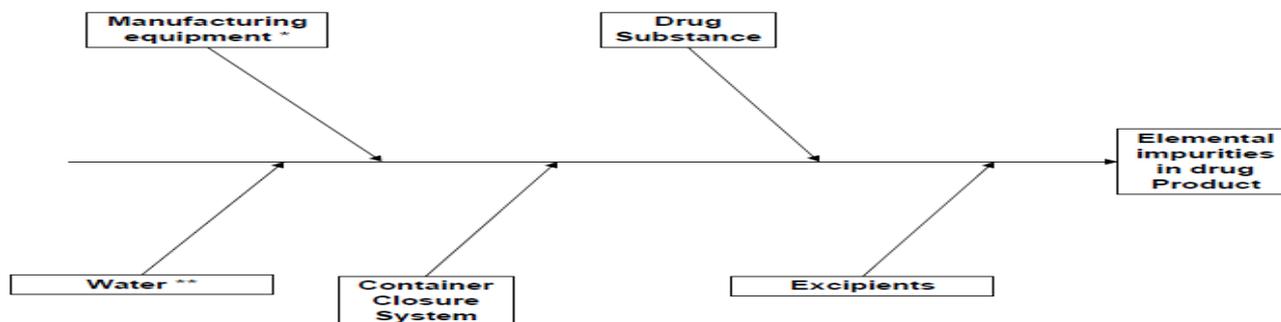
Fonti potenziali di impurezze elementali:

- Impurezze residue provenienti da elementi intenzionalmente aggiunti (es. catalizzatori) nella produzione di principi attivi (p.a.) o eccipienti.
- Impurezze elementali che non sono intenzionalmente aggiunte ma sono potenzialmente presenti nel p. a., nell'acqua o negli eccipienti utilizzati nella produzione del prodotto finito.
- Impurezze elementali che sono potenzialmente introdotte nel p.a. e/o nel p.f. da equipment di produzione.
- Impurezze elementali che possono migrare nel p.a. o nel p.f. dai contenitori.



# Risk assessment e controllo delle impurezze elementali

Fonti potenziali di impurezze elementali



\* Rischio di contaminazione ridotto con processi compliant alle GMP

\*\* Rischio di contaminazione 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

Al fine di effettuare un adeguato RA possono essere utili informazioni relative alle potenziali impurezze elementali fornite dai fornitori di principio attivo, eccipienti, contenitori ed equipment di produzione.

I dati a supporto del RA possono provenire ad esempio da: conoscenze precedenti, letteratura, dati generati da processi simili, informazioni e dati dei fornitori, test sui singoli componenti del prodotto finito e test sul prodotto finito.



# 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

La conversione del PDE nelle concentrazioni limite è uno strumento utile per valutare le impurezze elementali nel prodotto finito o nei suoi componenti.

I limiti accettabili possono essere utilizzati:

- Come strumento del risk assessment per confrontare i livelli osservati rispetto al PDE.
- Nelle discussioni con i fornitori per stabilire misure di controllo che assicurino che il prodotto non superi il PDE.
- Per stabilire concentrazioni target nello sviluppo di controlli in-process sulle impurezze elementali.
- Per fornire informazioni in merito ai controlli delle impurezze elementali in fase di submission alle autorità competenti.



# Conversione tra PDE e concentrazioni limite

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.



# Conversione tra PDE e concentrazioni limite

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

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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (8)

## 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.



# Criticità nell'implementazione della GU

- Interazione tra produttori di prodotto finito, produttori di principio attivo, fornitori di eccipienti e di contenitori, allo scopo di raccogliere tutte le informazioni necessarie per una valutazione adeguata del rischio
- Adeguata esecuzione del processo di Risk Assessment
- Scelta di adeguate strategie di controllo delle impurezze elementali



# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (1)

- Errore nel calcolo della massima dose giornaliera somministrata e conseguente inaccettabilità dell'intero RA.
- Opzione di calcolo utilizzata per la conversione del PDE in concentrazioni limite non esplicitata (talvolta è l'assessor che deve dedurre l'opzione sulla base dei risultati ottenuti).



# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (2)

- Descrizione del calcolo della concentrazione dei limiti in base alla massima dose giornaliera senza la presenza dei risultati sui lotti a dimostrazione del rispetto del limite inferiore al 30% del PDE (es. l'Applicant calcola la concentrazione limite con l'opzione 2A per singoli componenti ma poi non fornisce i risultati dei lotti).



# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (3)

- Approccio basato sull'analisi dei singoli componenti: dati carenti (es. mancano i risultati sui lotti di principio attivo o di eccipiente; l'Applicant si limita a dichiarare che la contaminazione è trascurabile, senza fornire i dati a supporto e le referenze). Talvolta si usa come riferimento la specifica del controllo dei metalli pesanti nel principio attivo (tale controllo oramai non è accettato ed è stato eliminato dalle monografie della Farmacopea Europea).



# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (4)

- Difficoltà a calcolare il PDE di medicinali con via di somministrazione differente da quella orale, parenterale o inalatoria (vie riportate nella GU).
- Mancanza di adeguata giustificazione della scelta di una specifica via di somministrazione di riferimento.
- Mancanza dei dati a giustificazione del calcolo effettuato.

Es. l'azienda sceglie una via di somministrazione non giustificata e meno cautelativa, spesso senza una adeguata discussione farmacocinetica.



# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (5a)

- Difficoltà a calcolare il contributo fornito dal contenitore primario al livello delle Elemental Impurities. La linea guida ICHQ3D riporta quanto segue: “elemental impurities from container closure systems and manufacturing equipment should be taken into account before calculating the maximum permitted concentration in the remaining components (excipients and drug substance). If it is determined during the risk assessment that the container closure systems and manufacturing equipment do not contribute to the elemental impurity level in the drug product, they do not need to be considered...”.



# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (5b)

- La linea guida ICHQ3D riporta anche quanto segue: “.....Where contributions from container closure systems and manufacturing equipment exist, these contributions may be accounted for by subtracting the estimated daily intake from these sources from the PDE before calculation of the allowed concentration in the excipients and drug substance”.

L'azienda dimostra di avere spesso difficoltà ad attuare quanto richiesto dalla GU.

# Criticità osservate nei Summary di RA presentati (6)

- Assenza dei risultati sui lotti di “mined excipients”: l’Applicant si limita a dichiarare l’assenza di Elemental Impurities intenzionalmente aggiunte. Ciò è insufficiente dato il tipo di eccipienti. Devono essere forniti i risultati completi e spesso 3 lotti industriali o 6 lotti pilota non sono sufficienti.

Es. dichiarazione del fornitore di eccipiente Talco nella quale viene riportato che il rischio è trascurabile poichè non ci sono EI intenzionalmente aggiunte (dichiarazione non accettabile).



# Contenuto del Summary di RA (1)

Il Summary del RA dovrebbe contenere:

- una descrizione quali-quantitativa del medicinale in oggetto per consentire il calcolo della massima dose giornaliera
- una descrizione dettagliata di tutte le fonti di contaminazione con l'analisi del rischio di contaminazione da ogni fonte (riportando i riferimenti a supporto, es. certificati dei fornitori e dati di letteratura)
- una descrizione dell'approccio utilizzato per il calcolo della concentrazione limite, dichiarando esplicitamente l'opzione di calcolo utilizzata



## Contenuto del Summary di RA (2)

Il Summary del RA dovrebbe contenere:

- i risultati ottenuti sui lotti dei singoli componenti e/o sui lotti di prodotto finito
- il confronto tra i dati ottenuti ed il PDE stabilito
- le conclusioni sulla valutazione del rischio e le azioni correttive da intraprendere.



# Conclusioni: obblighi nel caso di nuove AIC

Deve essere dimostrata la compliance alla linea guida ICHQ3D per tutte le richieste di Nuova AIC (DC, MR e RUP). Non ci sono esoneri e non si accettano post approval commitment.

L'applicant deve pertanto eseguire e documentare un Risk Assessment in maniera appropriata.

Il Summary del risk assessment deve essere fornito nel dossier, riportando tutte le misure atte a dimostrare la compliance alla linea guida e la strategia di controllo delle impurezze elementali (incluse le eventuali specifiche).



## Conclusioni:

# obblighi nel caso di prodotti già autorizzati (1)

Deve essere eseguito e documentato il risk assessment (RA).

Non sarà necessaria alcuna variazione se il RA dimostra che:

- Non sono necessari ulteriori controlli delle impurezze elementali in starting materials, intermedi, principi attivi o eccipienti.
- Non sono necessarie sostituzioni, o modifiche della qualità, di starting materials, intermedi, principi attivi o eccipienti.
- Non sono necessarie modifiche nel processo di produzione.



## Conclusioni:

# obblighi nel caso di prodotti già autorizzati (2)

In caso contrario è necessaria la presentazione delle relative variazioni.

- Esse devono essere classificate in base alla linea guida relativa alle variazioni (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 2013/C 223/01).
- Deve essere fornita tutta la documentazione richiesta dalla check list delle specifiche variazioni.
- Inoltre, deve essere fornito il Summary del Risk Assessment con le relative conclusioni.





## CONTATTI

Tel: 06-59784292

email: [l.galatti@aifa.gov.it](mailto:l.galatti@aifa.gov.it)

[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

Grazie per l'attenzione



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**