

Presentazione: Controllo delle impurezze nei  
dossier regolatori con particolare riferimento  
alla nuova linea guida ICH Q3D

Relatore: Dr.ssa Laura Galatti

data: 28 Febbraio 2018



# 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.



Il controllo delle impurezze di processo e di degradazione, incl. impurezze genotossiche, dei solventi residui e delle Elemental Impurities nel principio attivo e nel prodotto finito rappresenta una fra le maggiori criticità del dossier.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Controllo delle Impurezze

Le impurezze si classificano in:

- Impurezze organiche (rif. ICHQ3A per principio attivo e ICHQ3B per prodotto finito)
- Impurezze inorganiche (rif. ICHQ3D per Elemental Impurities)
- Solventi residui (rif. 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 nel principio attivo (ICHQ3A)

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

Solventi residui



# Soglie di Impurezze da ICHQ3A

## Attachment 1: Thresholds

Maximum Daily Dose <sup>1</sup>	Reporting Threshold <sup>2,3</sup>	Identification Threshold <sup>3</sup>	Qualification Threshold <sup>3</sup>
≤ 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%

<sup>1</sup> The amount of drug substance administered per day

<sup>2</sup> Higher reporting thresholds should be scientifically justified

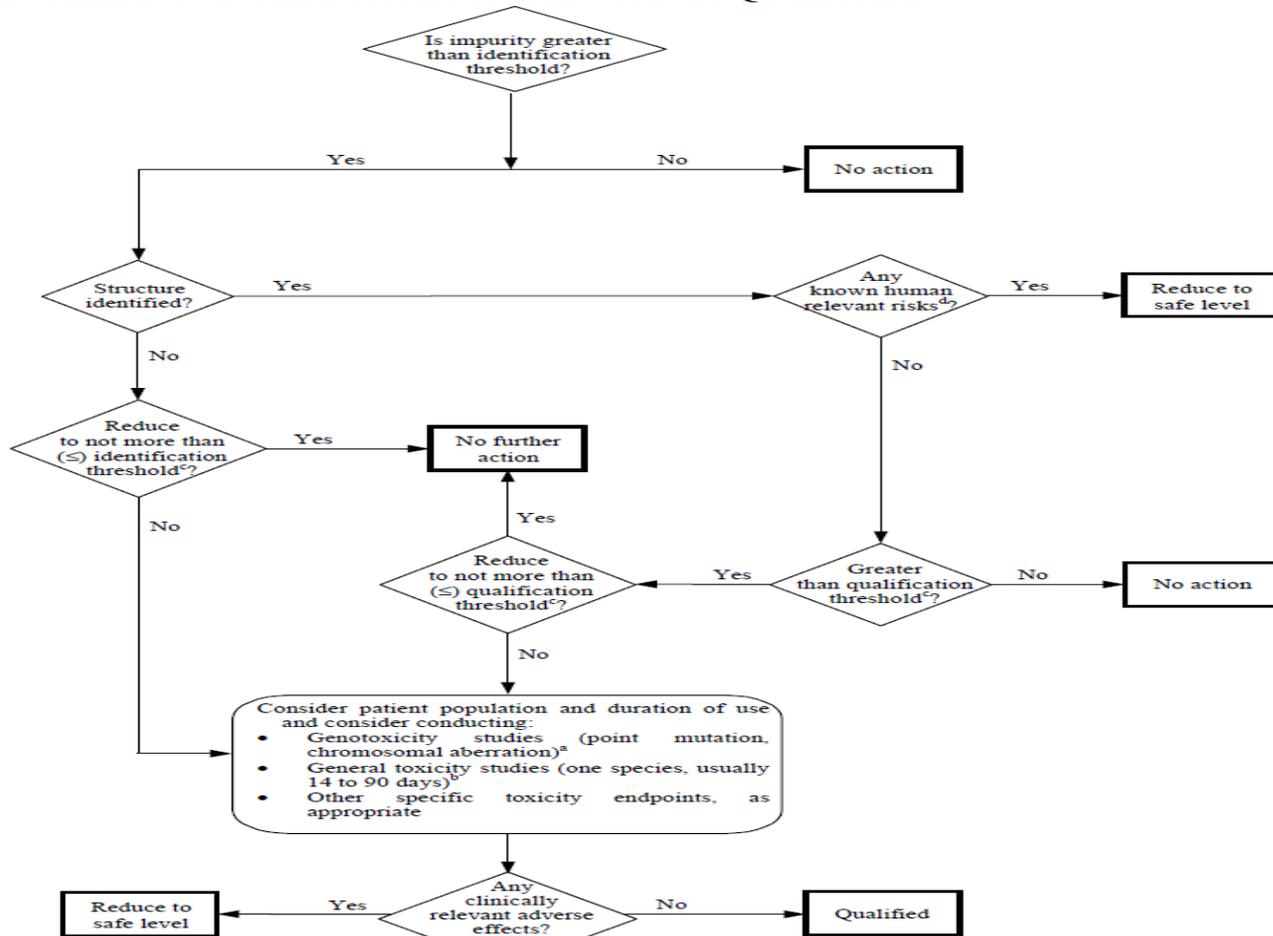
<sup>3</sup> Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic

Le impurezze da Farmacopea sono già qualificate al limite riportato nella relativa Monografia.



# Impurezze nel principio attivo

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification



# Impurezze nel prodotto finito (ICHQ3B)

Le specifiche del prodotto finito devono includere la seguente lista di prodotti di degradazione:

- Ogni prodotto di degradazione specificato identificato
- Ogni prodotto di degradazione specificato non identificato
- Qualsiasi prodotto di degradazione non specificato con un criterio di accettabilità  $\leq$  alla soglia di identificazione
- I prodotti di degradazione totali

I prodotti di degradazione ad un limite maggiore della soglia di identificazione devono essere identificati. Se ciò non è possibile, un riassunto degli studi che dimostri l'insuccesso degli sforzi fatti per identificare l'impurezza deve essere fornito.



# Soglie da ICHQ3B

## Reporting Thresholds

<u>Maximum Daily Dose</u> <sup>1</sup>	<u>Threshold</u> <sup>2,3</sup>
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

## Identification Thresholds

<u>Maximum Daily Dose</u> <sup>1</sup>	<u>Threshold</u> <sup>2,3</sup>
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%

## Qualification Thresholds

<u>Maximum Daily Dose</u> <sup>1</sup>	<u>Threshold</u> <sup>2,3</sup>
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%



# Impurezze nel prodotto finito (ICHQ3B)

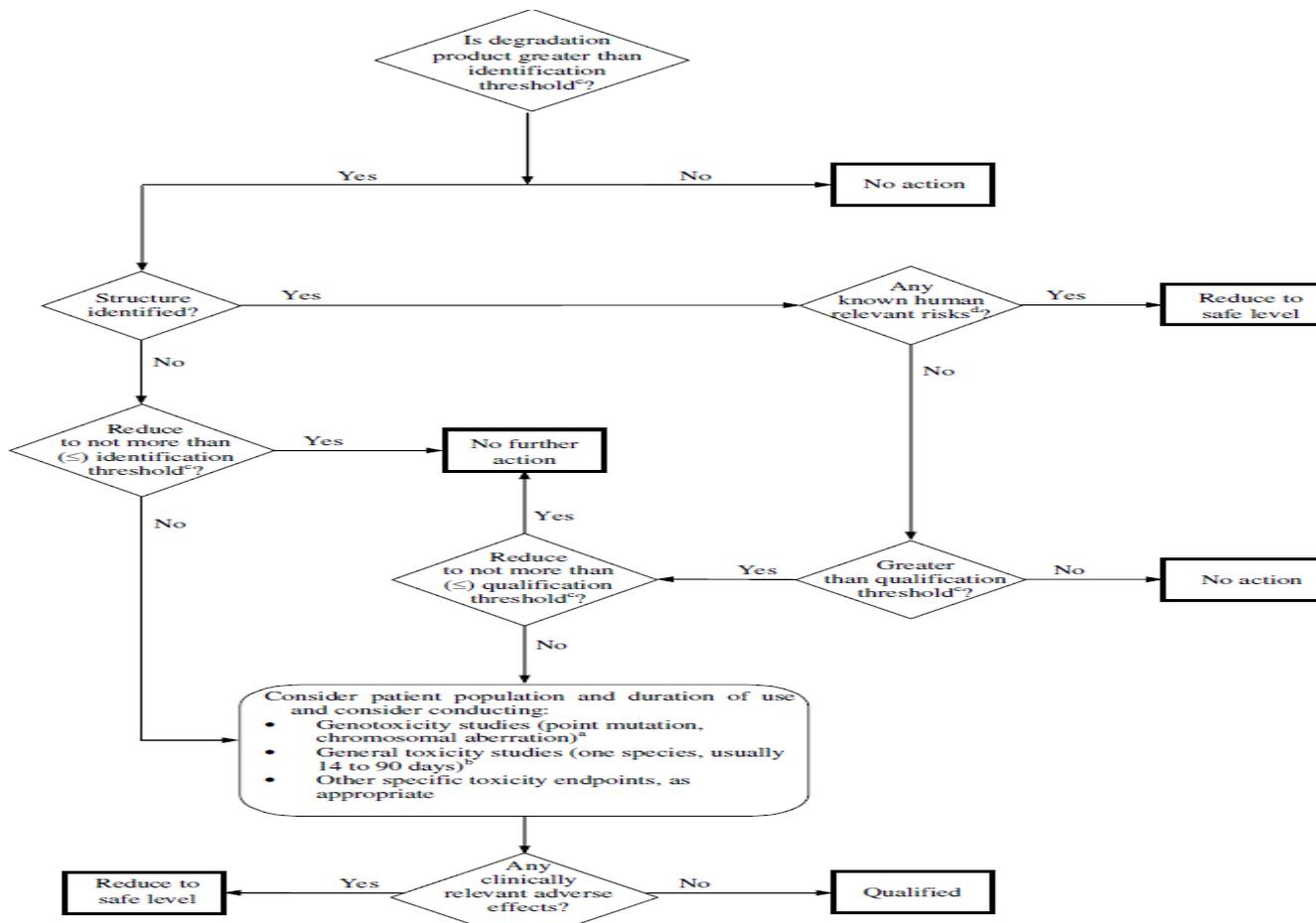
Se viene superata la soglia di qualificazione talvolta la riduzione dei livelli del prodotto di degradazione (es. uso di un contenitore protettivo o modifica delle condizioni di conservazione) sotto la soglia stessa può essere la soluzione più semplice.

I prodotti di degradazione che sono anche metaboliti si considerano generalmente qualificati.

Nel caso degli antibiotici si applica la Guidance on setting specifications for related impurities in Antibiotics.



# Impurezze da ICHQ3B



# 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.

Per definire un quantitativo accettabile di queste sostanze è stato definito un Threshold of Toxicological Concern (TTC) pari ad un valore di 1.5 µg/die.

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-based 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.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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

# Impurezze Mutagene

Quantità più elevate possono essere giustificate quando l'esposizione all'impurezza è maggiore attraverso altre fonti (es. alimenti).

Eccezioni caso-specifiche per un accettabile quantitativo della sostanza possono essere giustificate ad esempio in caso di patologie gravi o aspettativa di vita ridotta.

Composti appartenenti ad alcune classi strutturali di mutageni possono mostrare potenza cancerogena estremamente alta (cioè aflatossine-simili, strutture N-nitroso ed alchil-azossi). In tali casi sono a rischio perfino quantitativi inferiori alla TTC.



# Impurezze Mutagene

## Controllo delle impurezze di processo (1)

### Option 1

Include a test for the impurity in the drug substance specification with an acceptance criterion at or below the acceptable limit using an appropriate analytical procedure.

For an Option 1 control approach, it is possible to apply periodic verification testing. Periodic verification testing is justified when it can be shown that levels of the mutagenic impurity in the drug substance are less than 30% of the acceptable limit for at least 6 consecutive pilot scale or 3 consecutive production scale batches. If this condition is not fulfilled, a routine test in the drug substance specification is recommended.



# Impurezze Mutagene

Controllo delle impurezze di processo (2)

## Option 2

Include a test for the impurity in the specification for a raw material, starting material or intermediate, or as an in-process control, with an acceptance criterion at or below the acceptable limit using an appropriate analytical procedure.



# Impurezze Mutagene

Controllo delle impurezze di processo (3)

## Option 3

Include a test for the impurity in the specification for a raw material, starting material or intermediate, or as an in-process control, with an acceptance criterion above the acceptable limit of the impurity in the drug substance, using an appropriate analytical procedure coupled with demonstrated understanding of fate and purge and associated process controls that assure the level in the drug substance is below the acceptable limit without the need for any additional testing later in the process. This option can be justified when the level of the impurity in the drug substance will be less than 30% of the acceptable limit by review of data from laboratory scale experiments (spiking experiments are encouraged) and where necessary supported by data from pilot scale or commercial scale batches.



# Impurezze Mutagene

Controllo delle impurezze di processo (4)

## Option 4

Understand process parameters and impact on residual impurity levels (including fate and purge knowledge) with sufficient confidence that the level of the impurity in the drug substance will be below the acceptable limit such that no analytical testing is recommended for this impurity. (i.e., the impurity does not need to be listed on any specification).



# Solventi Residui

Riferimento: Linea Guida ICHQ3C (R5)

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.



# Solventi Residui

## Specifications for class 2 solvents

When class 2 solvents are used as starting materials or solvents, they should be normally routinely controlled either in a suitable intermediate or in the final active substance depending on the step(s) of the syntheses in which they are used.

The limit set for class 2 solvents in the final active substance should comply with the requirements of the relevant aforementioned ICH/VICH guideline on impurities: residual solvents.

## A. Class 2 solvents used in the last step of the synthesis

In all cases where a class 2 solvent is used in the last step of a synthesis it should be routinely controlled in the final active substance.



# Solventi Residui

## B. Class 2 solvents used prior to the last step of the synthesis

Class 2 solvents used prior to the last step in the synthesis have not to be included in the drug substance specification if it has been demonstrated, on a suitable intermediate or on the final active substance, that the content of class 2 solvents is not more than 10 % of the acceptable concentration limit.

To support the absence of a routine test for class 2 solvents in the final active substance or in the suitable intermediate, results of the content of class 2 solvents should be presented from 6 consecutive pilot scale batches or 3 consecutive industrial scale batches of the suitable intermediate or the final active substance.



# Linea Guida ICHQ3D

## Farmacopea Europea:

5.20. Elemental impurities

2.4.20. Determination of elemental impurities



*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 (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

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.



# 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

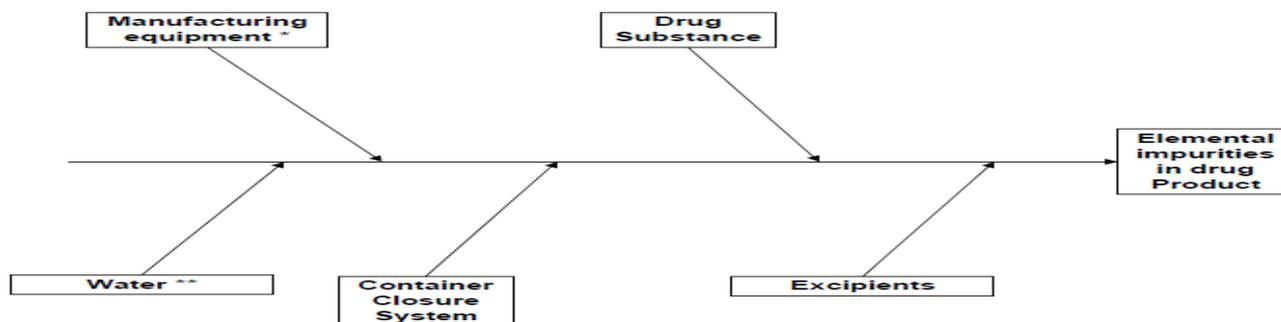
Il processo su cui basare il risk assessment è costituito dai seguenti step:

- 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



\* 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 inferiore al 30% del PDE, non saranno richiesti ulteriori controlli.

Qualora dal RA non si possa dimostrare che il livello della singola impurezza è 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.

Il Summary del Risk Assessment deve essere riportato nel paragrafo relativo alla Giustificazione delle Specifiche del 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 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  $< 30\%$  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 l'assessor 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). Questa rappresenta una grossa criticità del dossier.



# 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).



# 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 (paragrafo relativo alla Giustificazione delle specifiche), riportando tutte le misure atte a dimostrare la compliance alla linea guida e la strategia di controllo delle impurezze elementali (includere 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**