

Implementering av ICH Q3D «Elemental impurities» – hva er (regulatorisk) forventet av industrien?

Jens-Uwe Bleich, Farmasøytisk seksjon



Agenda

- Kort om 'ICH Q3D Guideline on elemental impurities'
- Ph.Eur. og Q3D
- Håndtering av nytt dokumentasjonskrav angående element/'metall' forurensninger (endringssøknader)

ICH Q3D – Guideline on elemental impurities

- ICH Q3D «Guideline on elemental impurities» gjelder alle metaller som potensielt kan forurense et produkt
 - Gjelder ikke alle typer preparater, hovedsaklig “syntetiske” preparater (se ‘Scope’ av GL)
 - Inkluderer alle potensielle kilder for metallforurensninger som f.eks.: startmaterialer i virkestoffsyntese, reagenser, katalysatorer, prosessvann, hjelpestoffer, utstyr, pakkematerialer osv.

ICH Q3D – GL on elemental impurities

- ICH Q3D beskriver en ny tilnærming for kontroll av metallforurensninger
 - Man går bort fra uspesifikke tester
 - ICH Q3D har fokus på metallforurensninger i sluttproduktet
 - ICH Q3D legger en risikobasert tilnærming til grunn
 - Ansvaret ligger hos produktprodusent / MT-innehaver



ICH Q3D – GL on elemental impurities

- Muligheter for risikovurdering
 1. Produkt tilnærming ('drug product approach')
 - Vurdering av metallforurensninger basert på analyse av produkt i kombinasjon med en
 - Risikovurdering i forhold til PDE (permitted daily exposure)
 - Kontrollstrategi

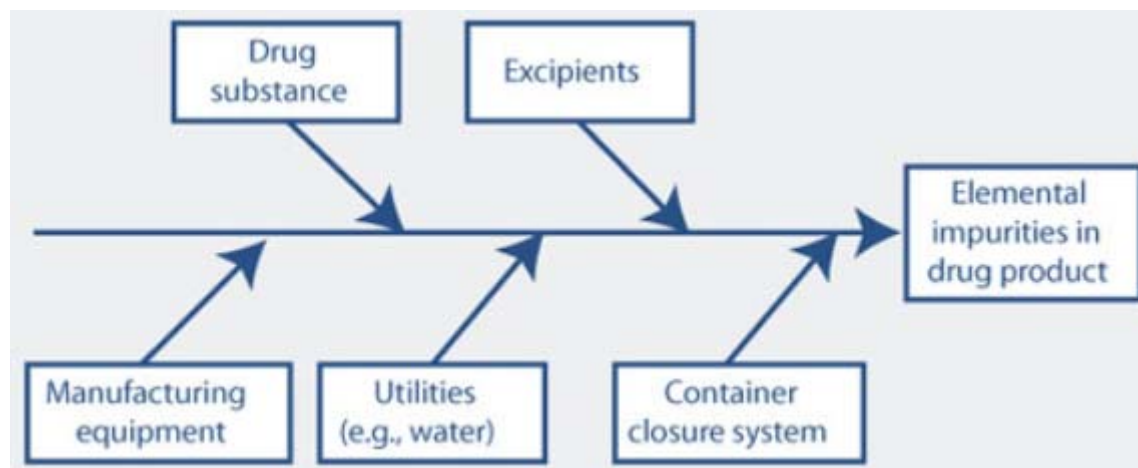


ICH Q3D – GL on elemental impurities

- Muligheter for risikovurdering

- 2. Komponent tilnærming ('component approach')

- Utredning og sammenfatning av mulige kilder for metallforurensinger f.eks. fra råvarer, emballasje og også fra produksjonskjeden (utstyr)
 - Risikovurdering i forhold til PDE (permitted daily exposure)
 - Kontrollstrategi



ICH Q3D – GL on elemental impurities

- Hvis utfallet av produkt / evaluering viser at nivået ligger over terskelverdi (30% av PDE) må man iverksette tiltak for å sikre at nivået ikke går over PDE
 - For eksempel. etablering av spesifikasjoner og grenser på virkestoff-, hjelpestoff- eller produkt nivå
 - Endring av primæremballasjen
 - Periodisk testing (ref ICH Q6A)

ICH Q3D – GL on elemental impurities

Ikrafttredelse

Produkt	Oppfyller krav i Guideline fra:
<u>Ny søknad</u> om markedsføringstillatelse for et nytt produkt med <u>nytt virkestoff</u>	Juni 2016
<u>Ny søknad</u> om markedsføringstillatelse for et nytt produkt med <u>eksisterende virkestoff</u>	Juni 2016
Markedsførte produkter og MRP søknader for allerede godkjente produkter	Desember 2017

[Elemental impurities in marketed products. Recommendations for implementation \(EMA/CHMP/QWP/109127/2015\)](#)

Ph.Eur. og Q3D

- Ph.Eur. tilpasses ICH Q3D innen utgang av 2017
- For individuelle monografier vil kryssreferanse til kapitel 2.4.8 'Heavy metal test' fjernes i Ph.Eur. 9. utgave, (implementeringsdato 01.01.2017)



Control of Elemental Impurities

EMA guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents
Date for coming into effect: 01/09/2008 (for new products)

Chapter 5.20 *Metal catalyst or metal reagent residues*
Chapter 2.4.20 *Determination of metal catalyst or metal reagent residues*

EU

Ph Eur

ICH Q3D for elemental impurities
Implementation schedule as decided by CHMP:
For new products: June 2016
For already existing products: December 2017

Decision taken by the Ph. Eur. Commission to align revision of Ph Eur texts with latest implementation schedule of ICH Q3D in Europe i.e. Dec 2017:

- *Individual monographs with cross-reference to Chapter 2.4.8 Heavy metals* → deletion of the cross-reference (Pharmeuropa 27.2) _ implementation date: 01/01/17 (9th Edition)
- *General monograph Pharmaceutical preparation (2619)* → will refer to Chapter 5.20 → ICH Q3D will become legally binding in all Ph Eur signatory parties (Pharmeuropa 28.2)
- *General monograph Substances for pharmaceutical use (2034)* => to clarify how to handle substances used in drug products outside of the scope of ICH Q3D guideline (Pharmeuropa 28.2)
- *Chapter 5.20* → revision to reproduce the principles of ICH Q3D instead of EMA GL
- *Chapter 2.4.20* → 1,- revision to align with ICH wording ; 2- harmonisation with USP & JP
- *Discussion ongoing: impact on monographs for substances of natural origin (e.g. mined excipients) where elemental impurities are potentially present and not intentionally added.*

ICH:

[EU, JP, US FDA, Health Canada, Swissmedic,]

ICH Q3D – Overgangsperiode

- Risikovurdering bør gjennomføres
 - Skal være tilgjengelig for inspeksjon
- Ingen endringssøknad er nødvendig f.eks. hvis
 - det ikke er nødvendig å introdusere spesifikke tiltak mhp. metallforurensninger
 - det er ikke nødvendig å endre kvalitet eller erstatte startmaterialer, intermediater, hjelpestoffer ...
 - det er ikke nødvendig å endre produksjonsprosessen
 - Hvis man er i tvil bør man be om veiledning !

ICH Q3D – Overgangsperiode

- I noen tilfeller kan det være nødvendig med en endringssøknad
 - Endringssøknaden bør kategoriseres i henhold til gjeldende endringsregulativ.
Søknaden bør inneholde en kort sammendrag av risikovurderingen og konklusjoner som er trukket.



ICH Q3D – Overgangsperiode

- I tilfelle at en metallforurensning må kontrolleres ved testing må man introdusere en elementspesifikk test.
- En uspesifikk test er ikke akseptabel.



ICH Q3D – GL on elemental impurities

- Veiledning på europeisk nivå er under utarbeidelse og vil bli publisert fortløpende (EMA, EDQM, og andre).
- Veiledning i forhold til endringssøknader, dvs fjerning av generell 'Heavy metal test' fra Ph.Eur. monografier er under utarbeidelse.
- Lenker kommer på Legemiddelverkets hjemmeside.

Følg oss



@legemiddelinfo



legemiddelverket

legemiddelverket.no



Statens
legemiddelverk