

Implementering av ICH Q3D «Elemental impurities»

LMI kvalitetsdag 15/6-18

Jens Bleich, seniorrådgiver, kvalitetsutredning

Område forsyning



Agenda

- Implementering av 'ICH guideline Q3D on elemental impurities'
- ICH guideline Q3D og Ph.Eur.
- Regulatorisk krav relatert til dokumentasjon angående metallforurensninger
 - Implementering for MT-søknader
 - Endringssøknader
- Implikasjoner for veterinære legemidler

Implementering av ICH Q3D

- ICH guideline Q3D on elemental impurities

([EMA/CHMP/ICH/353369/2013](https://www.ich.org/quality/ICH/353369/2013))

- Vedtatt: Desember 2014

- Ikrafttredelse

- Nye preparater: Juni 2016

- Eksisterende preparater: Desember 2017

- ICH Q3D beskriver at MT-innehaver skal basere kontrollstrategien relatert til metallforurensninger i ferdigprodukt på en risikovurdering som inkluderer hele produksjonskjeden, dvs. virkestoff, hjelpestoff, vann, produksjonsutstyr og emballasje.



Implementering av ICH Q3D

- ICH Q3D erstatter EMA sin GL on specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents ([EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, Feb 2008](#))
 - EMA retningslinjen hadde fokus på elementer som var brukt f.eks. som katalysator i syntesen



Implementering av ICH Q3D

- Implementation strategy of ICH Q3D guideline ([EMA/CHMP/QWP/115498/2017](https://www.ema.europa.eu/en/CHMP/QWP/115498/2017))
 - Høring: Juli 2016
 - Vedtatt: Desember 2016
 - Veiledning for MT-søker/MT-innehaver, produkt-, virkestoff- og helpstoffprodusenter og også myndigheter
 - Ansvar for risikovurderingen ligger hos MT-innehaveren



Implementering av ICH Q3D

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



Implementering av ICH Q3D

- Ny MT-søknad
 - Risikovurdering er del av innsendt dokumentasjon
 - Sammendrag i modul 3 og diskusjon i QOS i modul 2
 - Ikke tilstrekkelig med bekreftelse at
 - ingen metaller er tilsatt
 - det er ikke funnet metaller over 30%
 - Risikovurdering må sendes inn



Implementering av ICH Q3D



- Eksisterende produkter
 - Risikovurdering skal ha vært gjennomført innen utgang av 2017
 - Dokumentert risikovurdering skal være tilgjengelig ved inspeksjon
 - Spesifikke tiltak mhp. metallforurensninger bør være introdusert ved endringssøknad iht. gjeldene endringsregulativ
 - Spesifikasjoner
 - Validerte analysemetoder



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

Implementering av ICH Q3D - Ph.Eur.

- Heavy metals test (chapter 2.4.8).
 - Heavy metals er slettet i individuelle Ph. Eur. monografier, bortsett fra monografier med virkestoff for veterinær bruk
 - Individuelle tester for individual klasse 1, 2A, 2B and 3 metallforurensninger blir utredet av ansvarlige ekspertgrupper.

Se også: [EDQM press release 28. april 2015](#)



Implementering av ICH Q3D - Ph.Eur.

- Fravær av en test for metallforurensninger i enkeltmonografier fritar ikke MT-innehavere av f.eks. veterinære preparater til å kontrollere nivå av metallforurensninger i slike preparater
- Det er MT-innehaverens ansvar å undersøke og kontrollere slike forurensninger der det er nødvendig ved bruk av risikohåndtering som beskrevet i ICH Q9 eller i ICH Q3D
- Vurdering av kontrollstrategien er del av behandling av MT-søknaden

Se også: [EDQM press release 7. august 2015](#)



Implementering av ICH Q3D – Ph.Eur.

- General chapter 5.20 gjengir deler av scope og deler av introduksjonen med referanse til full GL på ICH website
- General monograph on Pharmaceutical preparations (2619) refererer til General chapter 5.20 og ICH Q3D blir dermed legalt bindende

Se også: [EDQM press release 11. januar 2017](#)



Implementering av ICH Q3D - Ph.Eur.

- General monograph on Substances for pharmaceutical use (2034)
 - introduserer krav relatert til kontroll av metallforurensninger med referanse til kapittel 5.20 (henvisning til ICH Q3D)
 - forklarer at individuelle monografier ikke inneholder spesifikasjoner for metallforurensninger med noen unntak

Se også: [EDQM press release 11. januar 2017](#)



Implementering av ICH Q3D

EMA Q&A on quality



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Removal of heavy metals tests from a specification
- Substances with a Ph. Eur. monograph in existing marketed products

- 1. Is it necessary to submit a variation when removing a general test for heavy metals (Ph. Eur.) from the specification of a substance with a Ph. Eur. monograph in a medicinal product for **human use**? (H+V) March 2017
 - Nei, ... (se lenke i heading)

Implementering av ICH Q3D

EMA Q&A on quality



- 2. Is it necessary to submit a variation when removing a general test for heavy metals (Ph. Eur.) from the specification of a substance with a Ph. Eur. monograph in a **medicinal product for veterinary use**, when the test is removed from the monograph? (V) March 2017
 - Nei, ... (se lenke i heading) men det må risikovurderes for produkter utenfor scope av Ph.Eur. kapittel 5.20

Implementering av ICH Q3D

EMA Q&A on quality



Removal of heavy metals tests from a specification

- Substances without a Ph. Eur. Monograph in existing marketed products
- 1. Is it necessary to submit a variation when removing a general test for heavy metals from the specification of a substance without a Ph. Eur. monograph in a medicinal product? (H) March 2017
 - Nei ... (se lenke i heading)

Q3D - Implikasjoner relatert til veterinære legemidler



- Implementation of risk assessment requirements to control elemental impurities in veterinary medicinal products, into effect Jan 2018 ([EMA/CVMP/QWP/631010/2017](https://www.ema.europa.eu/en/press-room/2017/08/wg-qa-q3d-impurities-veterinary))

Søknad / Produkt	Implementering
Nye MT-søknader, nytt virkestoff	Januar 2020
Nye MT-søknader, eksisterende virkestoff	Januar 2021
Eksisterende MTer, bruk av metal katalysator i GMP syntesen	Januar 2021
Alle andre veterinærprodukter	Januar 2022

Q3D - Implikasjoner relatert til veterinære legemidler



- QWP arbeidsplan inkluderer under punkt 2.1. New EU Guidelines and Reflection Papers
 - Reflection paper on risk assessment requirements to control elemental impurities in veterinary medicinal products
 - Til høring Q1 2019
 - Skal publiseres Q1 2020

Følg oss



@legemiddelinfo



legemiddelverket

[legemiddelverket.no](https://www.legemiddelverket.no)



Statens
legemiddelverk