



POKYN ICH Q3D

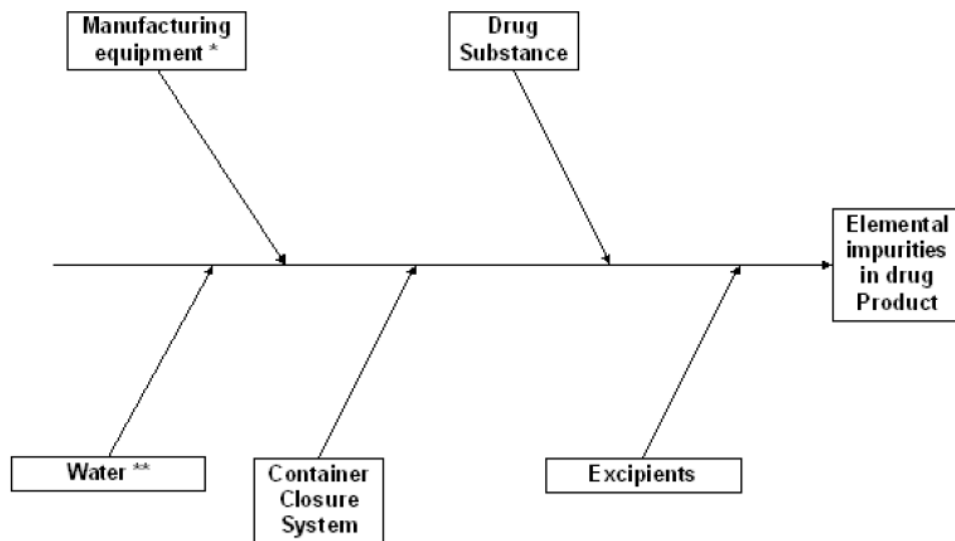
Mgr. Kristýna Průchová
Sekce registrací

NEČISTOTY

🕒 ICH guideline Q3D on elemental impurities,
EMA/CHMP/ICH/353369/2013, 12/2014

🕒 Platnost pro nové žádosti o registraci od 6/2016, pro dříve registrované přípravky od 12/2017

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf



***Risk reduced through process understanding, equipment selection & qualification and GMP**

****Risk reduced by complying with compendial standards for water quality**

Úvod

- 👁 Představení pokynu ICH Q3D
- 👁 Implementace pokynu v EU
 - Souhrn hodnocení rizik
 - Životní cyklus přípravku
- 👁 ICH Q3D a Ph. Eur., CEP, ASMF
- 👁 Shrnutí
- 👁 Důležité odkazy

Cíle pokynu

- 👁 Celosvětová snaha o omezení elementárních nečistot v léčivých přípravcích
- 👁 Harmonizované limity pro elementární nečistoty založené na bezpečnosti, které jsou z toxikologického hlediska nejkritičtější
 - Výběr prvků ke kontrole
 - Metodologie stanovení bezpečnostních limitů
 - Povolená denní expozice (PDE) pro konkrétní prvky
- 👁 Vhodný přístup kontroly prvků/elementárních nečistot v léčivých přípravcích a složkách založený na posouzení rizik

Rozdíly mezi pokyny

ICH Q3D

- 👁 Všechny možné zdroje elementárních nečistot
- 👁 Kontaminace léčivých přípravků
- 👁 PDE pro 24 prvků
- 👁 Klasifikace založena na bezpečnosti a poznatcích z praxe
- 👁 Hodnocení rizik podle ICH Q8-11

EU pokyn

- 👁 Katalyzátory a reakční činidla
- 👁 Kontaminace léčivých látek
- 👁 PDE pro 15 prvků
- 👁 Klasifikace založena pouze na bezpečnosti
- 👁 Hodnocení rizik není ani zmiňováno ani vyžadováno

Rozdíly mezi pokyny

Limits			Oral			Parenteral			Inhalational		
ICH Q3D Classification	EMA (EMA/CHMP/SWP/4446/2000) Classification	Element	USP <232> PDE [µg/day]	EMA guideline PDE [µg/day]	ICH Q3D Step 4 PDE [µg/day]	USP <232> PDE [µg/day]	EMA guideline PDE [µg/day]	ICH Q3D Step 4 PDE [µg/day]	USP <232> PDE [µg/day]	EMA guideline PDE [µg/day]	ICH Q3D Step 4 PDE [µg/day]
Class 2B	Class 1A	Platinum	100	100	100	10	10	10	1.5	0.07	1
Class 2B		Palladium	100	100	100	10	10	10	1.5	-	1
Class 2B	Class 1B	Iridium	100	100	100	10	10	10	1.5	-	1
Class 2B		Ruthenium	100	100	100	10	10	10	1.5	-	1
Class 2B		Rhodium	100	100	100	10	10	10	1.5	-	1
Class 2B		Osmium	100	100	100	10	10	10	1.5	-	1
Class 3	Class 1C	Molybdenum	100	250	3000	10	25	1500	10	-	10
Class 2A		Nickel	500	250	200	50	25	20	1.5	0.1	5
Class 3		Chromium	+	250	11000	+	25	1100	25	0.01	3
Class 2A		Vanadium	100	250	100	10	25	10	30	-	1
Class 3	Class 2	Copper	1000	2500	3000	100	250	300	100	-	30
		Manganese	-	2500	-	-	250	-	-	-	-
	Class 2	Iron	-	13000	-	-	1300	-	-	-	-
		Zinc	-	13000	-	-	1300	-	-	-	-
Class 1		Lead	5	-	5	5	-	5	5	-	5
Class 1		Cadmium	25	-	5	2.5	-	2	1.5	-	2
Class 1		Arsenic*	1.5	-	15	1.5	-	15	1.5	-	2
Class 1		Mercury**	15	-	30	1.5	-	3	1.5	-	1
Class 2B		Gold	-	-	100	-	-	100	-	-	1
Class 2B		Thallium	-	-	8	-	-	8	-	-	8
Class 2A		Cobalt	-	-	50	-	-	5	-	-	3
Class 2B		Selenium	-	-	150	-	-	80	-	-	130
Class 2B		Silver	-	-	150	-	-	10	-	-	7
Class 3		Antimony	-	-	1200	-	-	90	-	-	20
Class 3		Barium	-	-	1400	-	-	700	-	-	300
Class 3		Tin	-	-	6000	-	-	600	-	-	60
Class 3		Lithium	-	-	550	-	-	250	-	-	25

Které přípravky pokyn zahrnuje

- Nové léčivé přípravky obsahující nové i známé léčivé látky (viz def. ICH Q6A a Q6B)
- Proteiny a polypeptidy rekombinantního nebo nerekombinantního původu
- Proteinové a polypeptidové deriváty a konjugáty
- Syntetické polypeptidy, polynukleotidy a polysacharidy

Které přípravky pokyn nezahrnuje

- 👁 Rostlinné přípravky
- 👁 Radiofarmaka
- 👁 Vakcíny, buněčné metabolity, DNA přípravky
- 👁 Alergenní extrakty, buňky, plnou krev
- 👁 Buněčné krevní komponenty nebo krevní deriváty
- 👁 Plasmu a plasmové deriváty
- 👁 Dialyzační roztoky, které nejsou určeny pro systémový oběh
- 👁 Prvky, které jsou záměrně přidávány pro zvýšení terapeutického účinku
- 👁 Genovou terapii, buněčnou terapii a tkáňové inženýrství

Kategorie elementárních nečistot podle Q3D

Class	Toxicity	Occurrence	Elements	In risk assessment
1	High toxicity by all RoA	Possible from different sources	As, Cd, Hg, Pb	Yes
2A	Generally route-dependent toxicity	Possible from different sources	Co, Ni, V	Yes
2B		Less likely unless intentionally added	Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Tl	Only if intentionally added
3	Less toxic by oral route		Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn	Oral – only if intentionally added Parenteral – yes Inhalation – yes

PDE limity „zlaté referenční standardy“

Element	Class2	Oral PDE	Parenteral PDE	Inhalation PDE
$\mu\text{g/day}$				
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

IMPLEMENTACE POKYNU V EU

Nové žádosti o registraci léčivých přípravků

- nové léčivé přípravky s novou léčivou látkou
- přípravky s již existující léčivou látkou
- **červen 2016**

Dříve registrované léčivé přípravky

- i nové MRP/DCP žádosti včetně repeat use (RUP)
- **prosinec 2017** (tj. 36 měsíců od zveřejnění)

Nové žádosti o registraci léčivých přípravků v souladu s pokynem ICH Q3D

To znamená

- Dodržení PDE limitů
- Doložení hodnocení rizik (Risk Assessment) a vhodného způsobu kontroly

V místě výroby

- Uchování veškeré dokumentace k hodnocení rizik pro kontrolu SVP

V registrační dokumentaci

- Shrnutí hodnocení rizik a veškerých opatření přijatých pro dodržení shody s požadavky Q3D
- Celková strategie kontroly elementárních nečistot

Přípravky dříve registrované a jejich soulad s ICH Q3D

- 👁 Hodnocení rizik a jejich zdokumentování do prosince 2017
- 👁 V případě shody s požadavky Q3D (30% z PDE), tzn. žádné další kontroly, změna materiálu, výrobního procesu → není nutná změna v registraci
- 👁 V opačném případě nutná změna v registraci
 - Kategorizace podle pokynu EK ke změnám registrace a klasifikace změn od 4.8.2013
 - Souhrn hodnocení rizik přílohou dokumentace ke změně

Souhrn hodnocení rizik

Co by měl obsahovat?

- „vyprávět příběh“ – co bylo uděláno a jaké jsou závěry
- Pouze zpracovaná data
- Zdůvodnění strategie kontroly
- Poukázat na přiměřenost a úplnost hodnocení rizik

Kde v dokumentaci?

- Modul 3 – 3.2.P.5.6 nebo...

Hodnocení rizik a životní cyklus přípravku

- 👁 ICH Q10: znalosti o přípravku získané v průběhu jeho životního cyklu vedou k neustálému zlepšování
- 👁 Hodnocení rizik se přehodnocuje na základě provedených změn, např.:
 - Syntéza léčivé látky
 - Dodavatel léčivé látky nebo pomocných látek
 - Suroviny
 - Výroba
 - Vybavení
- 👁 V případě nesplnění podmínek ICH Q3D podat změnu v registraci

ICH Q3D a Ph. Eur., CEP, ASMF

Ph. Eur.

- ☞ článek 5.20 (Rezidua kovových katalyzátorů nebo reakčních kovových činidel) původní EMA pokyn pro kovové katalyzátory bude nahrazen principy pokynu ICH Q3D
- ☞ článek 2.4.20 (Stanovení reziduí kovových katalyzátorů nebo reakčních kovových činidel)
- ☞ farmaceutické přípravky (2619)
- ☞ látky pro farmaceutické použití (2034)
- ☞ jednotlivé monografie - odstranění testu na těžké kovy (2.4.8)
- ☞ Předpokládaná publikace: Ph. Eur. Suppl. 9.3

CEP, ASMF

- ☞ Hodnocení rizik není obecně požadováno, ale vítáno!

Shrnutí

- Nové žádosti – 6/2016
- Dříve registrované přípravky – 12/2017
- Kompletní hodnocení rizik – v místě výroby
- Souhrn hodnocení rizik – v registrační dokumentaci
- Konkrétní klasifikace změn pro předložení hodnocení rizik není stanovena
- Umístění v dokumentaci – modul 3
- Životní cyklus přípravku – přehodnocení hodnocení rizik

Odkazy

 ICH Q3D Guideline for elemental impurities

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf

 Pokyn, audio nahrávky, implementace a výukové materiály

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000734.jsp&mid=WC0b01ac0580028e8c



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz