

# NITROSAMINY – SOUČASNÁ SITUACE

Ing. Zuzana Fliegerová

Oddělení posuzování chemických a rostlinných přípravků

Státní ústav pro kontrolu léčiv

## Používané zkratky

MAH = držitel registrace

AI = Acceptable Intake

CAP = centralizovaná procedura

NAP = národní procedura

MRP = procedura vzájemného uznávání

DCP = decentralizovaná procedura

NCA = národní autorita

SWP = Safety Working Party

MS = členský stát

MA = registrace

API = léčivá látka

CAPA = nápravná a preventivní opatření

NMEG = Nitrosamine Multidisciplinary Expert group

RAN = Rapid Alert Network

IRN = Incident Review Network

SAR = structure-activity-relationship

GLP = Good Laboratory Practice

TTC = threshold of toxicological concern

LTL = less-than-lifetime

## Obsah přednášky

- 🕒 Kde se nyní nacházíme
- 🕒 Step 2 – scénáře a, b, c, d
- 🕒 Step 2 – hodnotící zpráva
- 🕒 Step 2 – prioritizace případů
- 🕒 Step 2 – jak předkládat?
- 🕒 Nastavení limitů pro nitrosaminy
- 🕒 Novinky v Q/A k výstupu z CHMP referralu k nitrosaminům
- 🕒 Nitrosaminy v rámci běžících registrací

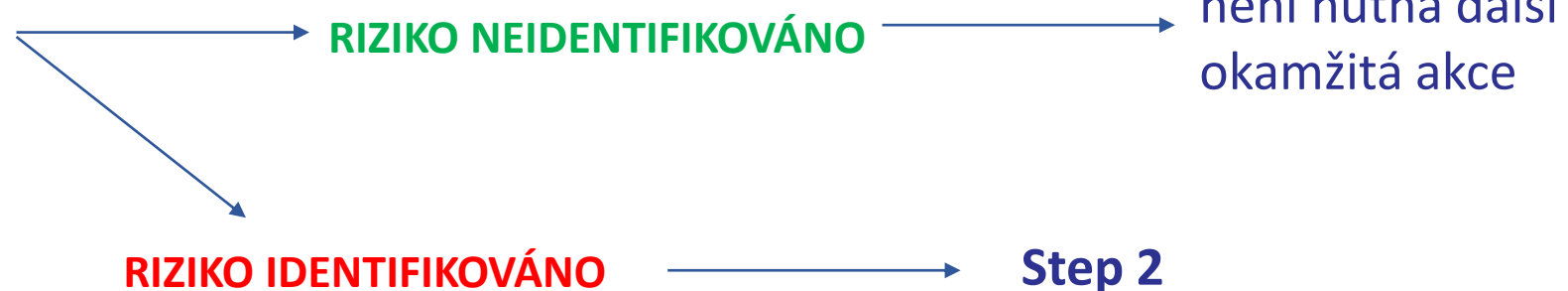
## Jak to začalo?

👁 **Call for review** – zahájeno v září 2019 jako první výstup z referralu, všichni držitelé (MAH) jsou povinni zhodnotit výrobní procesy všech svých léčivých přípravků obsahujících chemicky syntetizované nebo biologické látky.

- Step 1: Hodnocení rizika (termín 31. 3. 2021 chemické přípravky, 1. 7. 2021 biologické přípravky)
- Step 2: Potvrzující testování
- Step 3: Aktualizace registrace (termín 26. 9. 2022 chemické přípravky, 1. 7. 2023 biologické přípravky)

### Step 1

– Možný výstup

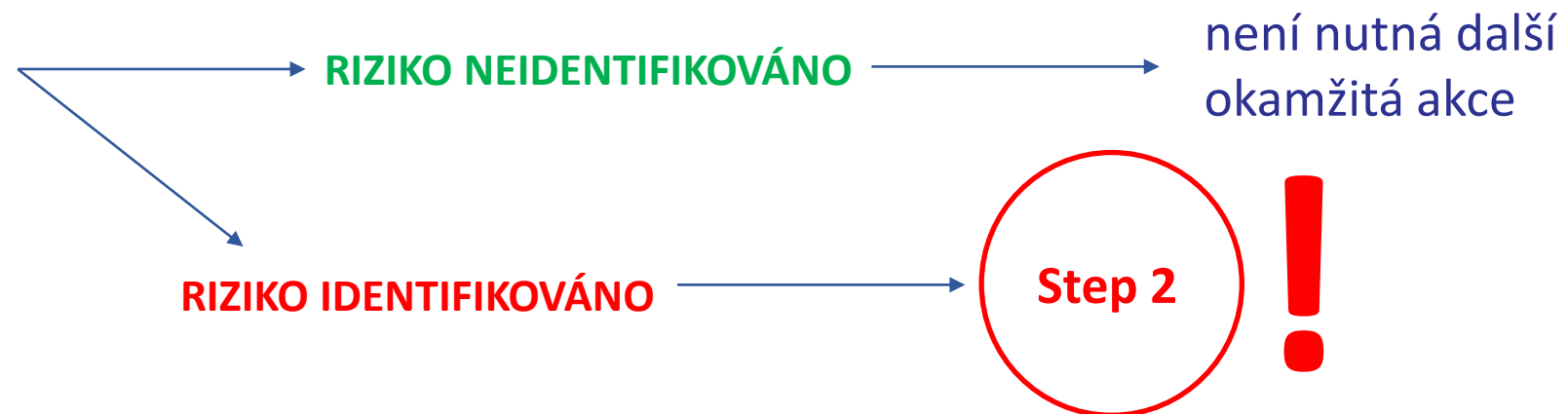


## Kde jsme nyní?

### Call for review

#### Step 1

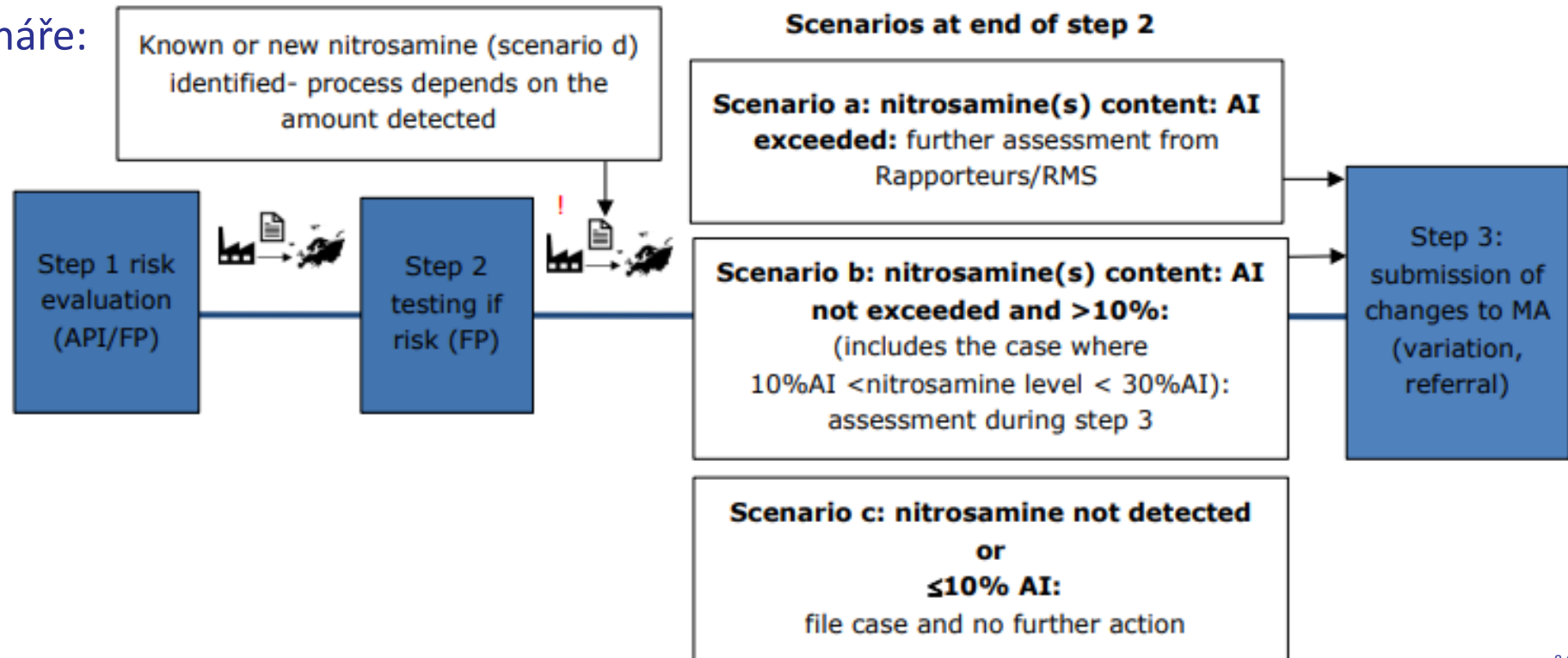
– Možný výstup



## Step 2 – základní požadavky

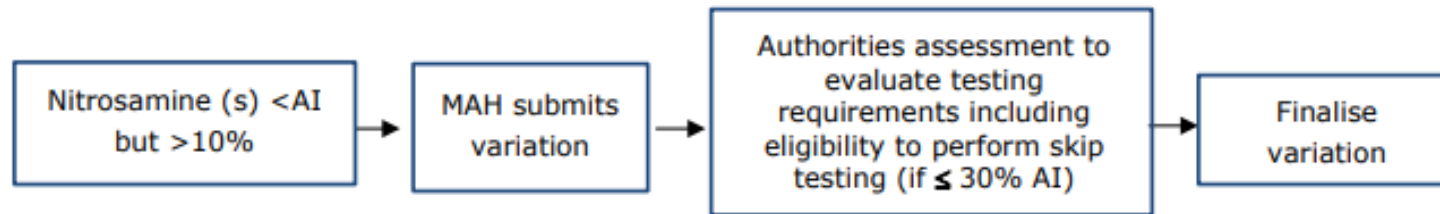
☞ Pokud je identifikováno riziko, MAH pokračuje krokem 2 – **potvrzující testování**

- Je třeba vyvinout vhodnou analytickou metodu.
- Informace o detekované přítomnosti nitrosaminu – nutno neprodleně sdělit autoritě.
- Možné scénáře:



## Step 2 – scenario b

- ☉ Přítomnost nitrosaminu potvrzena
- ☉ Hodnota nepřekračuje AI (resp. celoživotní riziko není větší než 1:100 000)
- ☉ ALE celkový obsah nitrosaminu je vyšší než 10 % AI
- ☉ Je třeba podat žádost o změnu – zařazení limitu do specifikace



- ☉ Po schválení žádosti autoritou – případ považován za **vyřešený**

## Step 2 – scenario c

- ☉ Nitrosamin nebyl identifikován nebo
- ☉ Přítomnost nitrosaminu potvrzena, ale nalezená hladina je konsistentně nižší než 10 % AI
- ☉ Není třeba žádná další akce – případ považován za **vyřešený**

## Step 2 – scenario a / d

### Pokud nalezený nitrosamin

- Překračuje stanovený AI nebo překračuje riziko vzniku rakoviny 1:100 000 (scenario a) nebo
- Jde o nově identifikovaný nitrosamin (není zahrnut do CHMP Art. 5(3), ani není součástí otázky Q.10 z Q/A dokumentu) (scenario d)
- držitel vyplní a zašle formuláře:
  - „Template for the notification of step 2 confirmatory testing outcome: confirmation of nitrosamine detected“ (\*.doc)

[CMDh 409 2019 Rev.3 2021 09 Step 2 Nitrosamine detected response template.docx \(live.com\)](#)

- „Step 2 – Nitrosamine detected above acceptable intake or new nitrosamine detected response template“ (\*.xls)

[CMDh 410 2019 Rev.1 2021 01-Step 2 -](#)

[Nitrosamine detected above acceptable intake or new nitrosamine detected response template.xlsx \(live.com\)](#)



## Step 2 – scenario a / d

- ☉ Určen „lead“ – pro CAP – CAP Rapporteur
  - pro NAP – NCA
  - MRP/DCP – RMS

- ☉ „Lead“ vypracuje Step 2 Assessment report

[CMDh 431 2021 Rev.0 05 2021 Nitrosamine assessment outcome step 2 template.doc \(live.com\)](#)

- Identifikace nitrosaminu, informace o limitu, nalezených hodnotách, počtu šarží
- Popis a validace analytické metody
- Zkoumání kořenové příčiny
- Návrh plánu na zmírnění rizika
- CAPA
- Hodnocení poměru benefit/risk

## Step 2 – assessment report

### Initial notification:

#### Presence of nitrosamine

- Was nitrosamine above AI detected in the Finished Product (FP).
- If so which nitrosamine impurity/nitrosamine impurities?
- At what level was each nitrosamine seen. *State in ng and ppm, and provide range*
- How many batches (API and/or FP) have been tested? Is the amount and selection of batches considered to be representative Assessor comments and in accordance with Q&A 8?
- What is the maximum daily dose in the SmPC according to the MAH (in mg)?
- What is the acceptable limit for each nitrosamine impurity (in ng/day) according to Q&A 10?
- For single nitrosamine detection: What is the acceptable limit AI (in ppm) calculated in accordance with Q&A 10 based on the maximum daily dose?
- Where more than one nitrosamine has been detected, does the total daily intake of all identified nitrosamines exceed the AI of the most potent n-nitrosamine detected, or does the total risk level of the sum of all detected nitrosamines exceed the 1 in 100,000 lifetime risk.
- Where a new impurity not listed in the Q & A Q10 has been identified, the RMS confirms that the AI has been agreed by SWP or else the default class specific TTC of 18ng/day has been applied
- Has the limit been correctly calculated by the MAH?

## Step 2 – assessment report

### Initial notification:

#### Analytical method

State type of analytical method used:

- Is the analytical method used suitable and properly validated?
- State LoD
- State LoQ
- Are limit of detection (LoD)/limit of quantification (LoQ) sufficiently low to ensure a total risk of not more than 1 in 100000?

### Investigation report

Root cause <preliminary> where available:

- Was a root cause identified?
- Was the investigation thorough, considering all currently identified root causes for presence of nitrosamines (Q&A 4)?
- If a root cause is proposed, is the identified root cause plausible? Has a thorough investigation been performed, including for example, control experiments and robust data been provided??

<Final> Conclusion of root cause investigation:

- Root cause <confirmed>- *provide detail* <cannot be confirmed>

## Step 2 – assessment report

### Risk mitigating plan

- Has the applicant proposed an interim measure until CAPA implementation?
- Is an interim limit proposed that needs to be evaluated by CHMP via NMEG? Request MAH to fill in the Excel 'Scenario A for critical medicinal products'
- Is release testing for the finished product being proposed as an interim measure to ensure only compliant batches are released? If so, what is the timeline for this? Is this reasonable?
- Is a recall proposed by the MAH?

### Benefit/Risk assessment

- Is the risk assessment comprehensive?
- Does the RMS agree with the MAH's conclusion of the benefit/risk assessment?
- Is the overall benefit risk balance of the medicine still positive according to RMS?

RMS <Preliminary><Final> conclusion on benefit/risk assessment (including preliminary recommendation market actions based on RAN criticality assessment).

## Step 2 – assessment report

### CAPAs

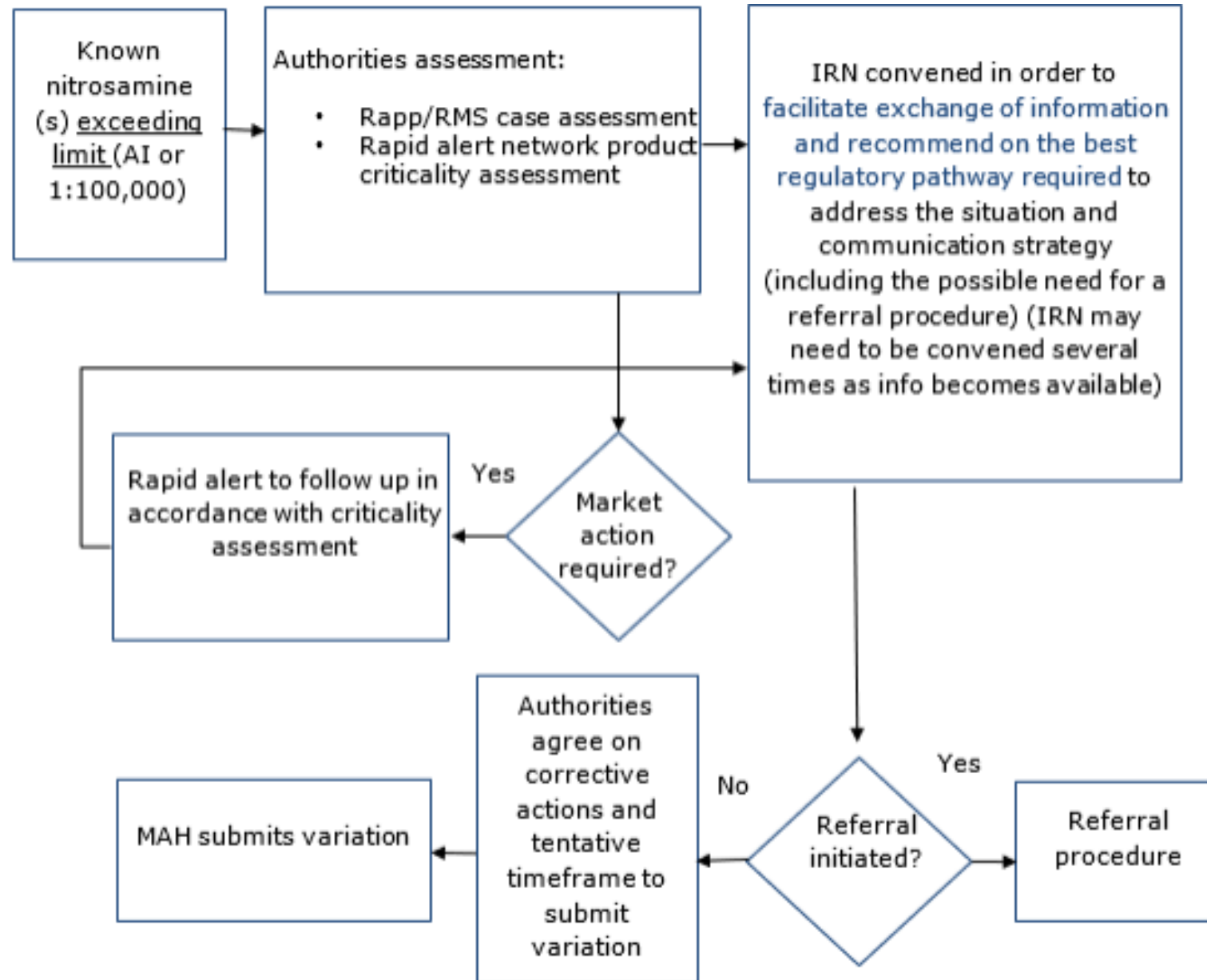
- Have CAPAs been proposed by applicant? *Provide a summary list of all CAPAs proposed*
- Do proposed CAPAs address all identified root causes? Do they sufficiently address the problem and are the timelines reasonable?

RMS <Preliminary><Final> recommendation on acceptability of CAPAs (*note related variations will be assessed separately*)

### MAH Conclusion of risk assessment:

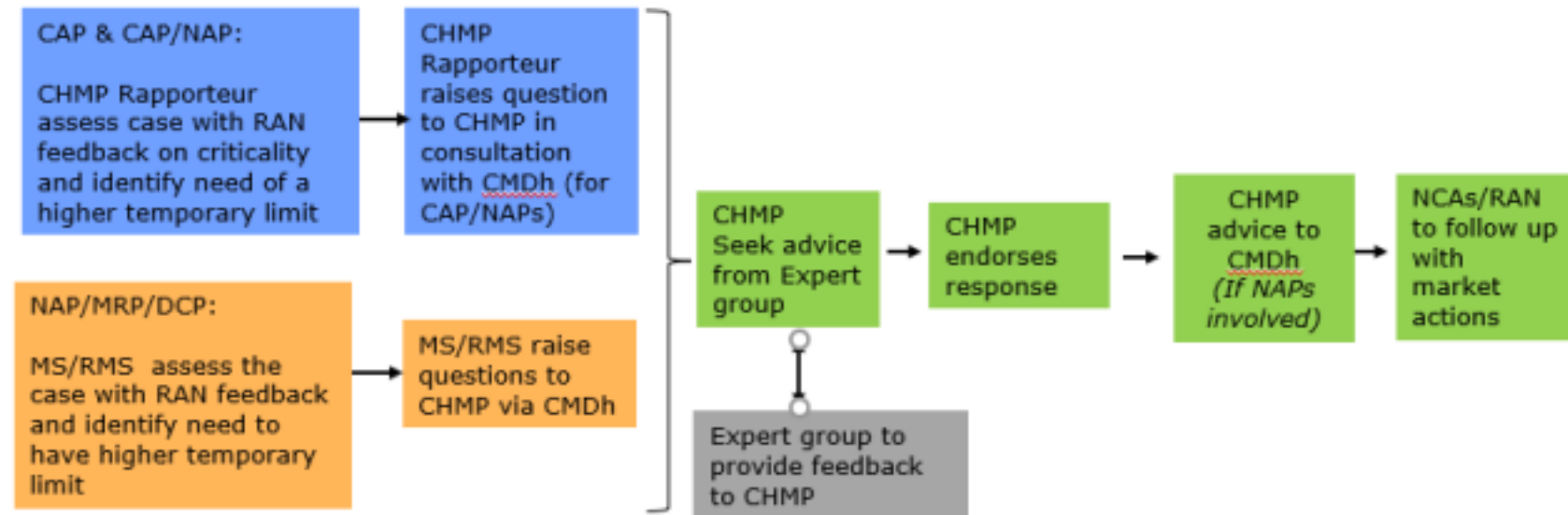
**RMS<preliminary> <final> overall conclusion on risk assessment**

## Step 2 – scenario a



## Step 2 – scenario a

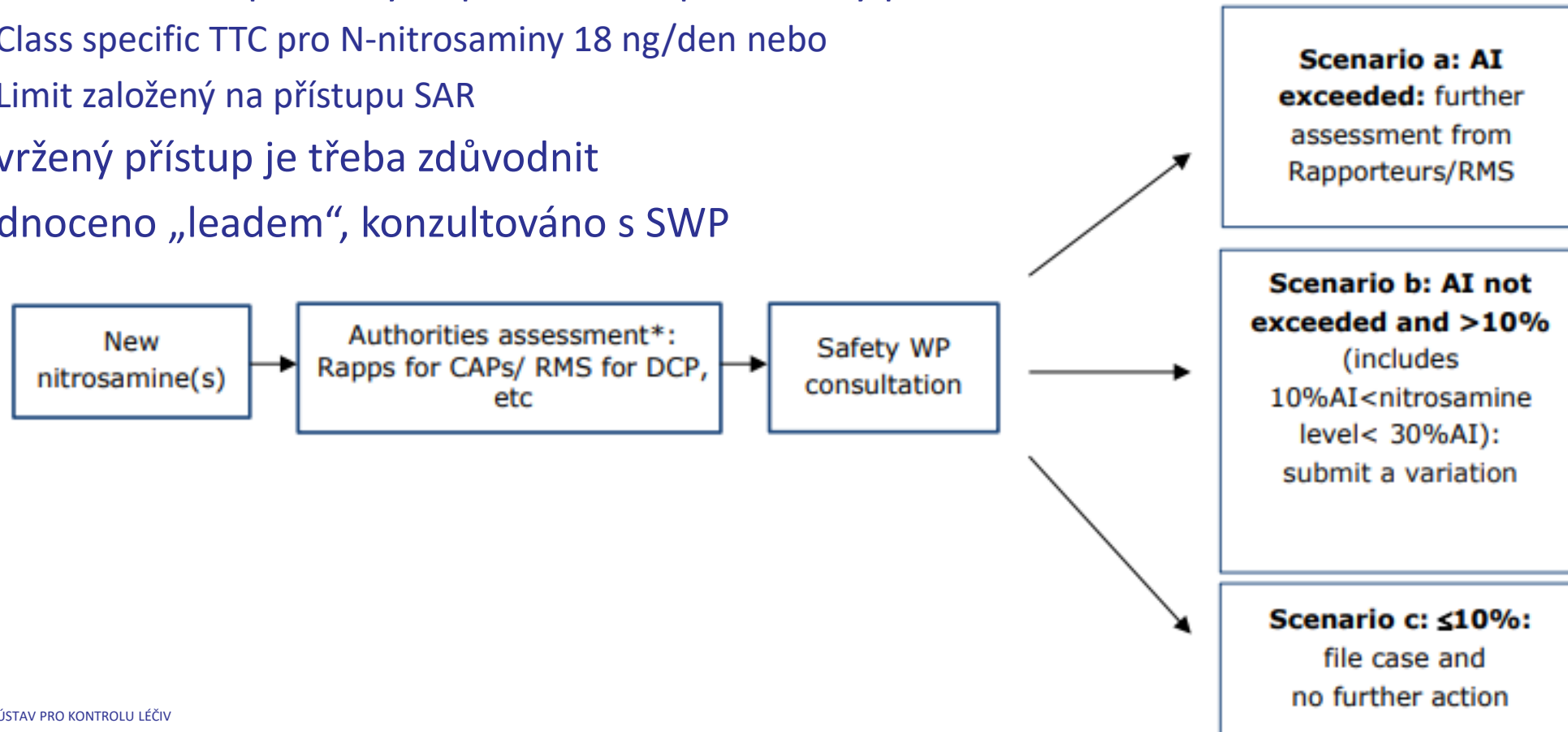
- Pro případy, kdy není riziko výpadku na trhu – použije se AI
- Pro případy, kdy nejsou dostupné terapeutické alternativy a je riziko výpadku na trhu – aplikován dočasný limit
- Proces pro nastavení dočasného limitu:



- Implementovány CAPA, schváleny všechny potřebné žádosti o změny, obsah nitrosaminu v přípravku pod AI – případ považován za **vyřešený**

## Step 2 – scenario d

- 🕒 Nalezen nový nitrosamin
- 🕒 Dokud není k dispozici výstup SWP, akceptovatelný pouze
  - Class specific TTC pro N-nitrosaminy 18 ng/den nebo
  - Limit založený na přístupu SAR
- 🕒 Navržený přístup je třeba zdůvodnit
- 🕒 Hodnoceno „leadem“, konzultováno s SWP





## Step 2 – proces prioritizace případů

🕒 Při nastavení konkrétního regulačního postupu se zohlední:

- Kritičnost přípravku (lékařská potřeba, dostupnost alternativ)
- Rozsah kontaminace (podíl zasažených šarží, zasažených MS)
- Úroveň kontaminace (dosažené % AI)
- Rozsah zasažených pacientů (denní dávka, trvání expozice)
- Dotčené časové období (problém existující od MA?)
- Potenciální/identifikovaná kořenová příčina

🕒 Další detaily k scénářům a postupům viz dokument: „European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human Medicines“

[Implementation Process Article 5\(3\) Nitrosamine \(europa.eu\)](#)

🕒 Vysvětlující otázky a odpovědi: „Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products“

[Nitrosamines EMEA-H-A5\(3\)-1490 - Q&A Art. 5\(3\) Implementation\\_06 May for CHMP - new Q&A20 and update to Q&A 10-adopted \(europa.eu\)](#)

## Jak tedy předložit výstup ze Step 2?

- 🕒 Předkládají se výsledky testování **na konečném přípravku**.
- 🕒 Pro „no nitrosamine detected“ stačí vhodná kombinace např. sil, lékových forem.
- 🕒 V případě detekce nitrosaminu – nutno testovat všechny síly i lékové formy.
- 🕒 Pokud je splněn schválený AI nebo class specific AI, není třeba předkládat zprávu z šetření.
- 🕒 Předkládá se příslušný formulář “no nitrosamine detected” nebo “nitrosamine detected”  
<https://www.hma.eu/620.html>
- 🕒 Pokud je zdůvodněno, že riziko pochází VÝHRADNĚ ze vstupní suroviny pro API, API, pomocné látky, meziprojektu, atd., je možné předložit výsledky testování pouze této vstupní suroviny pro API, API, pomocné látky, meziprojektu, atd.

## Jak tedy předložit výstup ze Step 2?

- ☉ Testování musí být provedeno metodou, která je dobře popsána a validována, limit kvantifikace metody (LoQ) musí být maximálně na úrovni AI pro daný nitrosamin.
- ☉ Pro zdůvodnění „skip testing“ musí být  $LoQ \leq 30 \% AI$
- ☉ Pro zdůvodnění vynechání testování musí být  $LoQ \leq 10 \% AI$
- ☉ Pokud není přípravek na trhu a nejsou tedy k dispozici šarže, které by bylo možné testovat → možnost předložit písemné potvrzení, že testování bude provedeno, než bude přípravek uveden na trh.
- ☉ Výsledky testování (Step 2) + potřebné žádosti o změny (Step 3) musí být předloženy a schváleny před uvedením přípravku na trh.

Další detaily viz **CMDh practical guidance** for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamine.

[CMDh 412 2019 Rev.15 2021 12 clean - PG to MAHs on nitrosamines.pdf \(hma.eu\)](#)

## Základní principy pro nastavení limitů

- 🕒 Expozice nitrosaminům představuje vyšší riziko než je běžný TTC limit nastavený ICH pokynem M7.
- 🕒 Nitrosamin „class specific“ limit 18 ng/den nebo ve zdůvodněných případech přístup založený na SAR.
- 🕒 Nelze aplikovat „less than lifetime“ přístup.
- 🕒 Pouze pro přípravky indikované na rakovinu v pokročilém stádiu (viz definice ICH S9) je možné kontrolovat nitrosaminy dle pokynů ICH Q3A(R2) nebo ICH Q3B(R2).
- 🕒 Specifické nitrosaminy – Q.10 – Table 1.  
– Aktualizována v květnu 2022

N-Nitrosamine (CAS number)	ng/day*
N-Nitrosodimethylamine, NDMA <sup>1</sup> (62-75-9)	96.0
N-Nitrosodiethylamine, NDEA <sup>1</sup> (55-18-5)	26.5
N-Nitrosoethylisopropylamine, EIPNA <sup>2</sup> (16339-04-1)	26.5
N-Nitrosodiisopropylamine, DIPNA <sup>2</sup> (601-77-4)	26.5
N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid, NMBA <sup>3</sup> (61445-55-4)	96.0
1-Methyl-4-nitrosopiperazine, MeNP <sup>2</sup> (16339-07-4)	26.5
N-Nitroso-di-n-butylamine, NDBA <sup>2</sup> (924-16-3)	26.5
N-Nitroso-N-methylaniline, NMPA <sup>1</sup> (614-00-6)	34.3
N-nitroso-morpholine, NMOR <sup>4</sup> (59-89-2)	127
N-nitroso-varenicline, NNV <sup>5</sup>	37.0
N-nitrosodipropylamine, NDPA (621-64-7) <sup>2</sup>	26.5
N-nitrosomethylphenidate <sup>6</sup>	1300
N-nitrosopiperidine (100-75-4)	1300
N-nitrosorasagilene <sup>7</sup>	18
7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3- a]pyrazine <sup>8</sup>	37
N-nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine (55556-92-8)	37
N-nitrosonortriptyline <sup>9</sup>	8
N-methyl-N-nitrosophenethylamine, NMPEA (13256-11-6)	8

## Základní principy pro nastavení limitů

👁 V případě přítomnosti více nitrosaminů

- Celková denní expozice nitrosaminy nepřekračuje AI pro nejrizikovější nitrosamin
- Celkové riziko vypočtené pro všechny nitrosaminy nepřesahuje 1:100 000
  - Fixní přístup – je nastaven pevný limit pro každý nitrosamin jako procento z AI a suma procent nesmí přesáhnout 100 %
  - Flexibilní přístup – každý nitrosamin má svůj specifický limit a zároveň platí limit pro sumu
  - $X_i$  je množství jednotlivých nitrosaminů,  $AI_i$  jsou jednotlivé AI

$$\sum_{i=1}^n \frac{X_i}{AI_i} \times 100\% \leq 100\%$$

## Novinky v Q/A k výstupu z CHMP referralu k nitrosaminům

### 🕒 Aktualizace tabulky s AI v Q.10

### 🕒 Je akceptován negativní výsledek *in vitro* AMES testu? – rozšíření Q.10

- Negativní AMES test momentálně není akceptován jako jediný důkaz, že příslušný nitrosamin nemá mutagenní potenciál.
- Důvod: některé nitrosaminy *in vitro* negativní byly prokázány *in vivo* mutagenní.
- Řešení: dobře provedený *in vitro* test v souladu s GLP může být jako součást průkazu, ale pro finální akceptování nečistoty jako Class 5 je třeba doložit další podpůrná data.
- Vize EU sítě: vytvořit test vhodný pro hodnocení mutagenicity nitrosaminů.

### 🕒 Doplnění popisu možností kontroly pro genotoxické API – rozšíření Q.10

- Pokyn ICH M7 se nepoužije na API a přípravky vyjmenované v rámci pokynu ICH S9.
- Pro mutagenní nebo klastogenní API: nitrosaminy kontrolovány v souladu s ICH Q3A/B, ale pokud API podávána v dávkách, kde není riziko mutagenního a klastogenního účinku, nitrosaminy kontrolovány dle Art 5(3).
- Pro aneugenní API: nitrosaminy kontrolovány dle Art 5(3).
- Pro API dle rozsahu ICH Q9: nitrosaminy kontrolovány dle Art 5(3).

## Novinky v Q/A k výstupu z CHMP referralu k nitrosaminům

- 👁 Nová Q.20 – Jaké jsou regulační kroky autorit poté, co byl identifikován nitrosamin překračující AI?
  - Je identifikována „lead“ autorita, která bude odpovědná za hodnocení.
  - Je informován RAN (Rapid Alert Network) a SPOC (Single Point of Contact) → určí kritičnost.
  - Zpětná vazba z RAN/SPOC je brána v úvahu při tvorbě preliminary AR, návrhu předběžných opatření či akce na trhu a hodnocení CAPA navržených MAH.
  - Konzultace s IRN (Incident Review Network) za účelem usnadnění výměny informací a zjištění potřeby případných dalších opatření.
  - Pokud je nutná akce na trhu, postupuje každá národní autorita podle svých národních postupů, přičemž zohlední kritičnost přípravku. Je možnost dočasného vyššího limitu nebo LTL konceptu.

## Nitrosaminy u přípravků v rámci registračního řízení

- 🕒 Povinnost předložit hodnocení rizika přítomnosti nitrosaminů
- 🕒 Nutno vzít v úvahu všechna známá rizika – viz Q.4
  - Rizika související s výrobou léčivé látky
  - Rizika související s konečným přípravkem
  - Rizika související s GMP aspekty
- 🕒 Nově požadováno **vyplnění formuláře**, jehož vyplnění doplní důkladné hodnocení od žadatele (bod 1.6 PG).
- 🕒 Formulář je uveden jako příloha k CMDh practical guidance.
- 🕒 Možnost používat formulář okamžitě, povinně pro DCP žádosti podané po 1. 7. 2022.
- 🕒 Žadatel je odpovědný za to, že byla vzata v úvahu všechna známá potenciální rizika a to i pokud se nějaké nové objeví v průběhu registrační procedury.
- 🕒 Pokud žadatel identifikoval riziko – nutno předložit výsledky potvrzujícího testování a navrhnout opatření pro zmírnění rizika.
- 🕒 Dokud není zřejmý pozitivní poměr benefit/risk, procedura setrvává v clock-stopu.
- 🕒 Veškeré odpovědi na komentáře a připomínky k hodnocení rizika přítomnosti nitrosaminů je nutno předložit **do konce procedury**.



# Diskuze a otázky