

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION

PC/Ike

Working document, with no legally binding status, intended exclusively for the addressees and their associates, under the responsibility of the addressees (listed opposite). Level 4

English /Anglais

PA/PH/SG (07) 52 COM 1R

Strasbourg, March 2008

GROUP COM

(EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION)

POTENTIALLY GENOTOXIC IMPURITIES

Monograph N°: 2034

Document revised following discussion by the Quality Working Party

Distribution

For action:

COM European Pharmacopoeia Commission

For information :

ANP National Pharmacopoeia Authorities
PRES Praesidium

1 POTENTIALLY GENOTOXIC IMPURITIES AND EUROPEAN PHARMACOPOEIA
2 MONOGRAPHS ON SUBSTANCES FOR HUMAN USE

3 1 PROBLEM STATEMENT

4 Concern over the presence of potentially genotoxic impurities (PGI) has been growing for
5 some years and has stimulated the preparation of the CHMP *Guideline on the limits of*
6 *genotoxic impurities* (CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006), which came
7 into effect on 1 January 2007.

8 Many active substances described in Ph Eur monographs may contain PGI and there is rarely
9 adequate control via the test or tests for impurities (general related substances test or specific
10 test for an individual impurity). Potentially genotoxic impurities may be included in the
11 transparency statement (Impurities section) of monographs, usually as ‘Other detectable
12 impurities’. This is analytical information concerning the capabilities of the method shown in
13 the monograph. It does not necessarily mean that the occurrence of the PGIs at relevant levels
14 has been demonstrated. For some routes of synthesis the impurities listed may be completely
15 irrelevant, so that requesting regular testing would not be helpful. The Production section of
16 monographs may also draw attention to the need for attention to PGIs.

17 Groups of Experts dealing with elaboration and revision of monographs on organic chemicals
18 are confronted with the problem, which is also regularly raised in comments from National
19 Pharmacopoeia Authorities on Pharmeuropa drafts.

20 2 ACTION

21 *The European Pharmacopoeia Commission needs to develop a policy for dealing with*
22 *potentially genotoxic impurities that can be applied during elaboration and revision of*
23 *monographs.*

24 The policy must:

- 25 • take due account of the CHMP guideline, which limits retrospective application;
- 26 • define clearly the need for control of PGI in substances described in new monographs;
- 27 • define clearly the application to PGI in substances described in existing monographs.

28 The policy developed should be reflected in:

- 29 • the general monograph *Substances for Pharmaceutical Use (2034)*;
- 30 • general chapter *5.10 Control of impurities in substances for pharmaceutical use*;
- 31 • the Technical Guide.

32 3 BACKGROUND

33 The present action by manufacturers and regulatory authorities has not been precipitated by
34 concerns regarding existing products but is primarily aimed at adding an extra level of safety
35 to medicinal products. This new level of safety can only be added gradually considering each
36 individual situation, otherwise the consequences for availability of medicines would create
37 more risk than that avoided by action on PGI.

38 Potentially genotoxic compounds are identified initially by chemical structure, certain
39 structural features being associated with genotoxic activity. In general, structural alerts are
40 considered to be meaningful, although there is not complete agreement on the structural
41 features that should give rise to alerts. Structural alert does not automatically imply
42 genotoxicity, nor does genotoxicity necessarily imply undesirable effects such as
43 tumorigenicity.

1 The usual way of following up a structural alert is to carry out a test for DNA damage,
2 notably the Ames test. If the latter is positive then a compound is under suspicion of toxicity
3 in man and as a precautionary measure in the absence of other, informative data the limit of
4 1.5 µg/day (acceptable threshold of toxicological concern) is recommended by the CHMP
5 guideline. Under specific conditions as mentioned in the guideline, such as short-term
6 exposure or use in life-threatening conditions, this 1.5 µg/day threshold of toxicological
7 concern may be adapted.

8 According to ICH guidelines and Ph Eur general provisions, impurities in an API are
9 investigated to chemical structure level where they are present above the identification
10 threshold but not necessarily otherwise. The threshold of toxicological concern (TTC,
11 1.5 µg/day) is such that, depending on the maximum daily dose of the active substance,
12 impurities far below the reporting threshold could be of concern. An API typically contains
13 many impurities at very low levels of more or less unknown structure. Predictions can be
14 made from knowledge of the chemical reactions involved in the synthesis and their typical by-
15 products. There is general agreement that such predictions are a tool but not a guarantee that
16 all PGI have been identified.

17 Substances included in medicinal products authorised in recent years have been thoroughly
18 evaluated for safety and in view of the experience with their use the need for retrospective
19 application of a policy on genotoxic impurities is not considered necessary unless there is a
20 specific reason for doing so, as indicated in the CHMP Guideline. New synthetic routes for
21 these substances could imply a need for further evaluation.

22 4 POLICY TO BE APPLIED

23 The European Pharmacopoeia needs to derive a pragmatic approach that takes account of the
24 above when elaborating or revising monographs. This policy may also serve as a basis for
25 assessments in the Certification Procedure.

26 Products that receive a marketing authorisation after the issuance of the CHMP guideline will
27 have been evaluated for the presence of PGIs according to the principles of the guideline and
28 this should be the basis for a new monograph. For active substances included in medicinal
29 products authorised by the competent authorities before issuance of the CHMP guideline, the
30 specifications as described in the dossier for marketing authorisation should be followed.
31 Action is needed only where there is study data demonstrating genotoxicity of the impurity.
32 The existence of structural alerts alone is considered insufficient to trigger follow-up
33 measures. If a new synthetic route is used that may give rise to different PGIs or to higher
34 levels of previously recognised PGIs then the evaluation by a Competent Authority should be
35 used as the basis for the PGI in question.

36 Where an issue concerning a potentially genotoxic impurity is raised by a competent authority
37 (notably for revision of a monograph or in comments on a Pharmeuropa draft), this will be
38 dealt with on the basis of data provided to the European Pharmacopoeia Commission by the
39 Competent Authority.

40 The policy described applies to substances for human use. Where a substance is used in
41 veterinary medicine, the Competent Authority will decide for each particular case the
42 requirements to be applied for PGIs.

43 The table shown in the Appendix gives an outline of some common situations faced by
44 groups of experts and suggested action.

45

Appendix

Decision table for use during elaboration or revision of monographs

| Status | Action |
|---|---|
| Substance included in a medicinal product authorised after issuance of the CHMP guideline | Monograph should be based on marketing authorisation(s) |
| Substance included in a medicinal product authorised before issuance of the CHMP guideline: - no PGI expected from synthetic route | No action needed, monograph based on marketing authorisation |
| Substance included in a medicinal product authorised before issuance of the CHMP guideline: - PGI expected from synthetic route of first authorised product and - subsequently authorised products (if any) have no expected PGI or same PGI as the first authorised product at same or lower level and - no data showing genotoxicity | No action needed during elaboration of monograph (based on marketing authorisation), no revision of existing monographs |
| Substance included in a medicinal product authorised before issuance of the CHMP guideline: - PGI expected from synthetic route of an authorised product and - data showing genotoxicity of an expected PGI | Monograph should be elaborated or revised based on evaluation by the Competent Authority |
| Substance included in a medicinal product authorised before issuance of the CHMP guideline: - PGI expected from synthetic route of first authorised product and - subsequently authorised products have a new expected PGI or same PGI as innovator product at a higher level and - data showing genotoxicity of an expected PGI | Monograph should be elaborated or revised based on evaluation of new PGI or higher level of previously known PGI by the Competent Authority |
| Substance included in a medicinal product authorised before issuance of the CHMP guideline: - PGI not expected from synthetic route of first authorised product and - subsequently authorised product(s) have a new expected PGI and - data showing genotoxicity of an expected PGI | Monograph should be elaborated or revised based on evaluation of new PGI by the Competent Authority |

1 IMPURETES POTENTIELLEMENT GENOTOXIQUES ET MONOGRAPHIES DE LA
2 PHARMACOPEE EUROPEENNE SUR LES SUBSTANCES POUR USAGE HUMAIN

3 1 EXPOSE DE LA QUESTION

4 L'existence d'impuretés potentiellement génotoxiques (IPG) suscite depuis quelques années
5 une inquiétude grandissante, qui a incité le CHMP à élaborer un *Guideline on the limits of*
6 *genotoxic impurities* (CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006) entré en
7 vigueur le 1^{er} janvier 2007.

8 Bon nombre des substances actives décrites dans les monographies de la Ph. Eur. sont
9 susceptibles de contenir des IPG, sur lesquelles il est rare que s'exerce un contrôle adéquat par
10 le biais de l'essai ou des essais de pureté (essai général des substances apparentées ou essai
11 individuel portant sur une impureté spécifique). Les impuretés potentiellement génotoxiques
12 peuvent être citées dans la déclaration de transparence (rubrique IMPURETES) des
13 monographies, généralement comme "Autres impuretés décelables". Il s'agit là d'une
14 information d'ordre analytique concernant les capacités de la méthode décrite dans la
15 monographie. Elle n'implique pas nécessairement que la présence des IPG à des teneurs
16 significatives ait été constatée. Pour certaines voies de synthèse, les impuretés citées peuvent
17 être totalement sans objet, de sorte qu'il n'y aurait aucune utilité à exiger des contrôles
18 réguliers. La rubrique PRODUCTION des monographies peut aussi être le lieu adéquat pour
19 signaler la nécessité de porter attention aux IPG.

20 Les Groupes d'Experts chargés d'élaborer et de réviser les monographies de substances
21 chimiques organiques sont confrontés à ce problème, qui donne régulièrement lieu à des
22 commentaires de la part des Autorités Nationales de Pharmacopée dans le cadre des enquêtes
23 publiques.

24 2 ACTION

25 *La Commission européenne de Pharmacopée se doit de définir une politique concernant les*
26 *impuretés potentiellement génotoxiques qui puisse être appliquée lors de l'élaboration et de la*
27 *révision des monographies.*

28 Cette politique devra répondre aux objectifs suivants :

- 29 • prendre dûment en compte le guideline du CHMP, avec les limites prévues quant à
30 une application rétrospective,
31 • clairement définir la nécessité du contrôle des IPG dans les substances décrites dans
32 de nouvelles monographies,
33 • clairement définir les conditions d'application aux IPG présentes dans les substances
34 décrites dans les monographies existantes.

35 La politique mise en place devrait être explicitée dans :

- 36 • la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*,
37 • le chapitre général *5.10 Contrôle des impuretés dans les substances pour usage*
38 *pharmaceutique*,
39 • le *Guide technique*.

1 3 CONTEXTE

2 L'initiative engagée par les fabricants et les autorités réglementaires n'a pas été précipitée par
3 des préoccupations concernant des produits existants, mais vise en premier lieu à introduire
4 un niveau de sécurité supplémentaire pour les médicaments. Cette introduction ne peut être
5 réalisée que graduellement, en prenant en considération chaque situation individuelle, sous
6 peine de créer une situation où les répercussions sur la disponibilité des médicaments
7 constitueraient un risque plus important que celui évité grâce aux mesures prises concernant
8 les IPG.

9 Les composés potentiellement génotoxiques sont initialement identifiés par leur structure
10 chimique, certaines caractéristiques structurales étant associées à une activité génotoxique.
11 En général, ces alertes structurales sont jugées pertinentes, malgré certaines divergences
12 d'opinion quant aux caractéristiques structurales à considérer comme des alertes. Une alerte
13 structurale n'est pas systématiquement synonyme de génotoxicité, pas plus que la
14 génotoxicité n'implique nécessairement des effets indésirables tels que la tumorigénicité.

15 L'approche habituellement suivie, pour réagir à une alerte structurale, est d'effectuer un test
16 de mise en évidence de dommages à l'ADN, souvent le test d'Ames. L'obtention d'un résultat
17 positif entraîne une suspicion de toxicité du composé pour l'homme et, en l'absence de plus
18 ample information, la limite de 1,5 µg/jour (seuil toxicologique critique acceptable —
19 *threshold of toxicological concern*) recommandée dans le guideline du CHMP est alors
20 appliquée à titre de précaution. Dans certains cas spécifiques indiqués dans le guideline (par
21 exemple exposition à court terme ou emploi en situation d'urgence vitale, le seuil de
22 1,5 µg/jour peut être adapté.

23 Conformément aux guidelines ICH et aux prescriptions générales de la Ph. Eur., l'étude des
24 impuretés présentes dans une substance active est poussée jusqu'à l'élucidation de la structure
25 chimique lorsque ces impuretés sont présentes à teneur supérieure au seuil d'identification,
26 mais pas nécessairement dans les autres cas. Le seuil toxicologique critique tel que défini
27 (1,5 µg/jour) permet que, selon la dose journalière maximale de la substance active, des
28 impuretés très en dessous du seuil de déclaration puissent dépasser le seuil critique. Les
29 substances actives contiennent typiquement de nombreuses impuretés, présentes à très faibles
30 teneurs, dont la structure est plus ou moins mal connue. Certaines prédictions sont possibles
31 sur la base de la connaissance des réactions chimiques intervenant dans la synthèse et des
32 sous-produits qu'elles génèrent typiquement. On reconnaît généralement à ce type de
33 prédictions la valeur d'outils, mais non de garantie quant à l'identification de tous les IPG.

34 Les substances approuvées dans les dernières années ont fait l'objet d'évaluations poussées
35 sous l'aspect de la sécurité et, avec le recul dont on dispose aujourd'hui sur leur utilisation,
36 l'application rétrospective d'une politique sur les impuretés génotoxiques ne semble pas
37 nécessaire, à moins que des raisons spécifiques ne la justifient, comme indiqué dans le
38 Guideline du CHMP. De nouvelles voies de synthèse de ces substances pourraient entraîner la
39 nécessité de nouvelles évaluations.

40 4 POLITIQUE A APPLIQUER

41 La Pharmacopée européenne doit définir une approche pragmatique qui prenne en compte les
42 différentes considérations exposées ci-dessus dans l'élaboration ou la révision des
43 monographies. Cette politique pourraient également servir de base à l'évaluation des dossiers
44 dans le cadre de la Certification.

45 Les produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché *après* la parution du guideline
46 CHMP auront été évalués pour la présence d'IPG conformément aux principes du guideline,

1 base sur laquelle devra être fondée l'élaboration d'une nouvelle monographie. Pour les
2 substances actives autorisées par les autorités compétentes *avant* la parution du guideline
3 CHMP, il convient de suivre les spécifications contenues dans le dossier d'AMM. Une action
4 ne sera nécessaire que si de nouvelles données démontrent la génotoxicité de l'impureté.
5 L'existence d'alertes structurelles n'est pas jugée suffisante, à elle seule, pour justifier que
6 soient prises des mesures de suivi. En revanche, l'utilisation d'une nouvelle voie de synthèse,
7 pouvant donner lieu à des IPG différentes ou à des teneurs plus élevées d'IPG déjà reconnues,
8 devrait conduire à appliquer aux IPG en question l'évaluation par une Autorité compétente.

9 Si une question relative à une impureté potentiellement génotoxique est soulevée par une
10 Autorité compétente (notamment dans le cadre de la révision d'une monographie ou de
11 l'enquête publique sur un projet publié dans *Pharmeuropa*), elle sera traitée sur la base des
12 données fournies par l'autorité compétente à la Commission européenne de Pharmacopée.

13 La politique décrite s'applique aux substances pour usage humain. Lorsqu'une substance est
14 utilisée en médecine vétérinaire les exigences concernant les impuretés potentiellement
15 génotoxiques sont décidées pour chaque cas particulier par l'Autorité compétente.

16 Le tableau figurant en annexe présente une esquisse de certaines situations courantes
17 auxquelles se trouvent confrontés les Groupes d'Experts, et des réponses proposées.

18

1
2
3

Annexe

Table de décision à utiliser dans l'élaboration et la révision des monographies

| Statut | Action |
|--|---|
| La substance est un composant d'un médicament autorisé après la parution du Guideline CHMP | Fonder la monographie sur la (les) AMM |
| La substance est un composant d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP : - pas d'IPG attendues pour la voie de synthèse | Aucune action nécessaire, la monographie sera fondée sur l'AMM |
| La substance est un composant d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP : - IPG attendues pour la voie de synthèse du premier produit autorisé et - pas d'IPG attendues des (éventuels) produits autorisés ultérieurement, ou mêmes IPG que dans le premier produit utilisé, à niveau inférieur ou égal et - pas de données mettant en évidence une génotoxicité | Aucune action nécessaire pendant l'élaboration de la monographie, qui sera fondée sur l'AMM ; pas de révision de monographies existantes |
| La substance est un composant d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP : - IPG attendues pour la voie de synthèse d'un produit autorisé et - existence de données mettant en évidence la génotoxicité d'une IPG attendue | L'élaboration ou la révision de la monographie sera fondée sur une évaluation par l'Autorité compétente |
| La substance est un composant d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP : - IPG attendues pour la voie de synthèse du premier produit autorisé et - existence dans des produits autorisés ultérieurement d'une nouvelle IPG attendue ou d'une IPG existant dans le produit de l'innovateur, mais à teneur plus élevée et - existence de données mettant en évidence la génotoxicité d'une IPG attendue | L'élaboration ou la révision de la monographie sera fondée sur une évaluation par l'Autorité compétente des IPG nouvelles ou présentes à teneur plus élevée |
| La substance est un composant d'un médicament autorisé avant la parution du Guideline CHMP : - pas d'IPG attendue pour la voie de synthèse du premier produit autorisé et - existence dans des produits autorisés ultérieurement d'une nouvelle IPG attendue et - existence de données mettant en évidence la génotoxicité d'une IPG attendue | L'élaboration ou la révision de la monographie sera fondée sur une évaluation par l'Autorité compétente des IPG nouvelles |

4