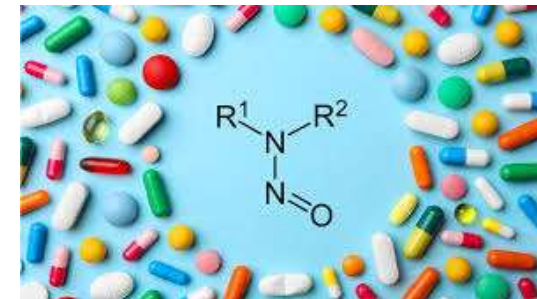


SESSION D'ETUDE SFSTP



Les nitrosamines

**Evaluation du risque de présence de nitrosamines
dans les médicaments à usage humain
Méthodologie documentaire et technique
pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires**

17 décembre 2024

Mot d'ouverture



Paul BEYOU

Sr. Director Regulatory Affairs, Safety & Quality

Pharmacien Responsable

NOVO NORDISK

Président de la SFSTP

❖ Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques :

- Association Loi 1901, fondée en **1946**
- Fusionnera avec **Polepharma** le 1^{er} janvier 2025



❖ Objectifs :

- Espace d'**échange** et de **réflexion** dédié aux professionnels de santé
- **Fédère** les différents **acteurs** du monde pharmaceutique
- Permet l'**identification** et la **résolution** des **problématiques métiers**
- Assure la mise en place des **démarches d'amélioration**

❖ Activités :

- **Commissions SFSTP** : groupes de travail étudiant des thèmes d'actualité et publiant leurs réflexions dans la revue bilingue de la SFSTP : **STP Pharma Pratiques**
- **Sessions d'études** : restitutions **interactives** des travaux des commissions

La commission SFSTP nitrosamines

❖ « Analyse de risque concernant la présence de nitrosamines dans les médicaments à usage humain : méthodologie documentaire et technique pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires »

❖ Genèse de la commission :

- Eté 2020 : **modifications majeures** de la **réglementation UE...**
- ...induisant des **problématiques industrielles et réglementaires** potentielles considérables liées à la **complexité** croissante de ce sujet
- ...et nécessitant une **harmonisation indispensable** de leur interprétation et de leur mise en œuvre

❖ Objectifs de la commission :

- Présenter les **exigences réglementaires** et l'historique de leur évolution.
- Mettre en commun l'**expertise**, l'**expérience** et la **vision** des **différents acteurs** concernés par ce sujet.
- Elaborer une **méthodologie** documentaire de réalisation de cette **analyse de risque**.
- Présenter les **techniques et méthodes analytiques** associées à ce sujet, leur développement, leur validation ainsi que les **problématiques** associées.

La commission SFSTP nitrosamines



Pierre Fabre
Corine VIALAS




ATESSIA
Life Science Advisors

IDD

Lorraine BALIN



INNOTHERA
Axelle HUET



MINAKEM
Coralie CARON



GROUPE CARSO
Marina DAUBARD
(Co-présidente)



PharmApi
Alain DUGUET



Elodie SAUDRAIS



Emmanuel
DESMARTIN

Saholy
RAKOTOMANGA



Julie PAOLETTI
MINAKEM

Guillaume DELSART
(Président)



La commission SFSTP nitrosamines

- **Octobre 2020 : proposition de création de la commission**
- **Février 2021 : première session plénière**
- **Septembre 2022 : présentation à Forum Labo (Lyon)**
- **Q2-Q4 2024 : sollicitation du secteur pour retours d'expérience**
- **Novembre 2024 : session plénière n°21**
- **Fin Q2 2025 : publication dans la revue STP Pharma Pratiques**

La commission SFSTP nitrosamines

CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE



RÉGLEMENTATION SUR LES NITROSAMINES : LE DÉBUT DE LA FIN OU LA FIN DU DÉBUT ?



**LUNDI 19
SEPTEMBRE**

Conférence animée par :



Emmanuel DESMARTIN
Mass Spec & Bioanalysis Lab
Manager,
EUROFINS BIOPHARMA PRODUCT



Corine VIALAS
Directrice Développement
Analytique, BU MEDICAL CARE,
Unité Développement & LCM - CMC,
PIERRE FABRE MEDICAL CARE



Guillaume DELSART
Responsable Affaires
Réglementaires,
Laboratoires CHEMINEAU

Remerciements

➤ **Associations industrielles ayant collaboré avec la commission**



Sommaire

Matin : 10h-13h30 :

- ❖ Introduction
- ❖ Partie I - Historique : les nitrosamines dans les produits de consommation courante et les médicaments
- ❖ Partie II - Revue des différentes sources d'exposition aux nitrosamines
- ❖ Partie III - Exigences et évolutions réglementaires relatives aux nitrosamines
- ❖ Partie IV - Chimie relative à la formation des nitrosamines

Pause : 11h30-11h50

- ❖ Partie V - Considérations toxicologiques relatives aux nitrosamines
- ❖ Partie VI - Techniques analytiques, validation de méthodes et problématiques associées
- ❖ Partie VII - Méthodologie d'analyse du risque de la présence de nitrosamines appliquée à une étude de cas
- ❖ Questions/Réponses

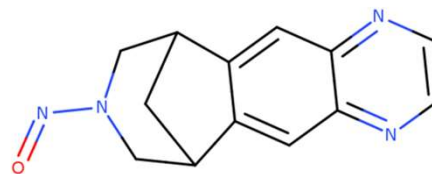
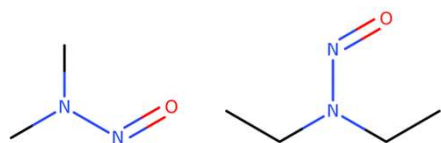
Déjeuner : 13h30-15h

Après-midi : 15h-17h :

- ❖ Partie VII - Méthodologie d'analyse du risque de la présence de nitrosamines appliquée à une étude de cas (suite)
- ❖ Conclusion
- ❖ Questions/Réponses

Partie I

Historique : Les nitrosamines dans les produits de consommation courante et les médicaments



Historique 19 et 20^{ème} siècle : l'ère de l'alimentaire et des produits de consommation



TOXICITE DES NITROSAMINES CHEZ LE RAT

Deux scientifiques britanniques (Barnes et Magee) rapportent que la NDMA* produit des tumeurs du foie chez le rat.



NITROSAMINES DANS LA BIÈRE

Le scientifique allemand Preussmann publie des résultats montrant la présence de nitrosamines dans la bière.



1863

1956

1975

1978

80's – 90's

DECOUVERTE DES NITROSO

Les composés N-nitrosés sont décrits pour la première fois dans la littérature chimique par Adolf von Baeyer.



EXPOSITION HUMAINE PAR LA NOURRITURE

Des chercheurs découvrent que l'exposition humaine aux nitrosamines peut se produire lors du stockage ou de la préparation des aliments.



EXPOSITION HUMAINE PAR LES PRODUITS DE CONSOMMATION

Des nitrosamines sont trouvées dans plusieurs produits fabriqués ou naturels (eau, phytosanitaires, tabac, détergents, inhibiteurs de rouille, fluides de coupe, additifs pour caoutchouc, solvants, plastiques, produits en cuir tanné, textiles et cosmétiques).

*NDMA : N-Nitrosodiméthylamine

Historique 21^{ème} siècle : l'ère des médicaments

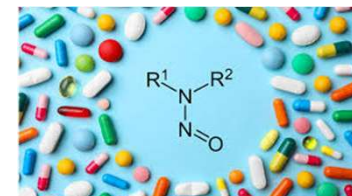
RANITIDINE

La FDA et l'EMA alertent le public sur la présence de NDMA* dans certains lots de ranitidine, disponible en vente libre sous le nom de Zantac, qui sera retiré des rayons. La FDA suggère ensuite aux fabricants de ranitidine de rappeler tous les lots de ces médicaments.



MEDICAMENTS CONTRE LE DIABETE

La NDMA* est trouvée dans la metformine, un médicament contre le diabète prescrit à plus de 120 millions de personnes dans le monde.

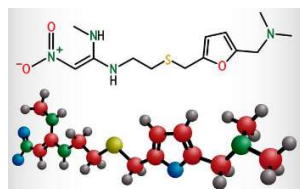


2018

RAPPEL DE SARTANS

La FDA et l'EMA émettent des rappels (NDMA*/NDEA**):

- Juillet : valsartan
- Octobre : irbesartan
- Novembre : losartan



2019

RAPPEL DE LA NIZATIDINE

La nizatidine, utilisée dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, est rappelée.

Mai 2020



2021 - 2024

FOCUS SUR LES NITROSAMINES DERIVEES DE LA SUBSTANCE ACTIVE

Les autorités de santé rappellent des lots de comprimés de varénicline, propranolol, orphénadrine, quinapril, hydrochlorothiazide, titagliptin et des gélules de dabigatran.

Préoccupation majeure : petites nitrosamines génériques non spécifiques

Nouvelle préoccupation : nitrosamines dérivées des substances actives

*NDMA : N-Nitrosodiméthylamine ; **NDEA : N-Nitrosodiéthylamine

Historique 21^{ème} siècle : l'histoire des sartans

- ❖ Novembre **2011** : **modification du procédé** de fabrication du valsartan API par Zhejiang Huahai Pharmaceuticals pour :
 - améliorer le procédé de fabrication
 - augmenter le rendement
 - réduire les coûts de production
- ❖ **06/06/2018** : ZH informé par un client, via une réclamation : présence d'une impureté "imprévue" dans son valsartan (**pic inconnu** lors d'une analyse de **solvants résiduels**).
- ❖ **20/06/2018** : **information ZH à ses clients** : présence d'une **impureté "précédemment inconnue"** avec potentiel génotoxique et blocage des lots.
- ❖ **26/06/2018** : information ZH à ses clients : il s'agit de la **NDMA** : présence liée au process.
- ❖ **04/07/2018** : quarantaines et **rappels de lots PF** en EU par les autorités (France : **60 à 70%** des PF).

Historique 21^{ème} siècle : l'histoire des sartans

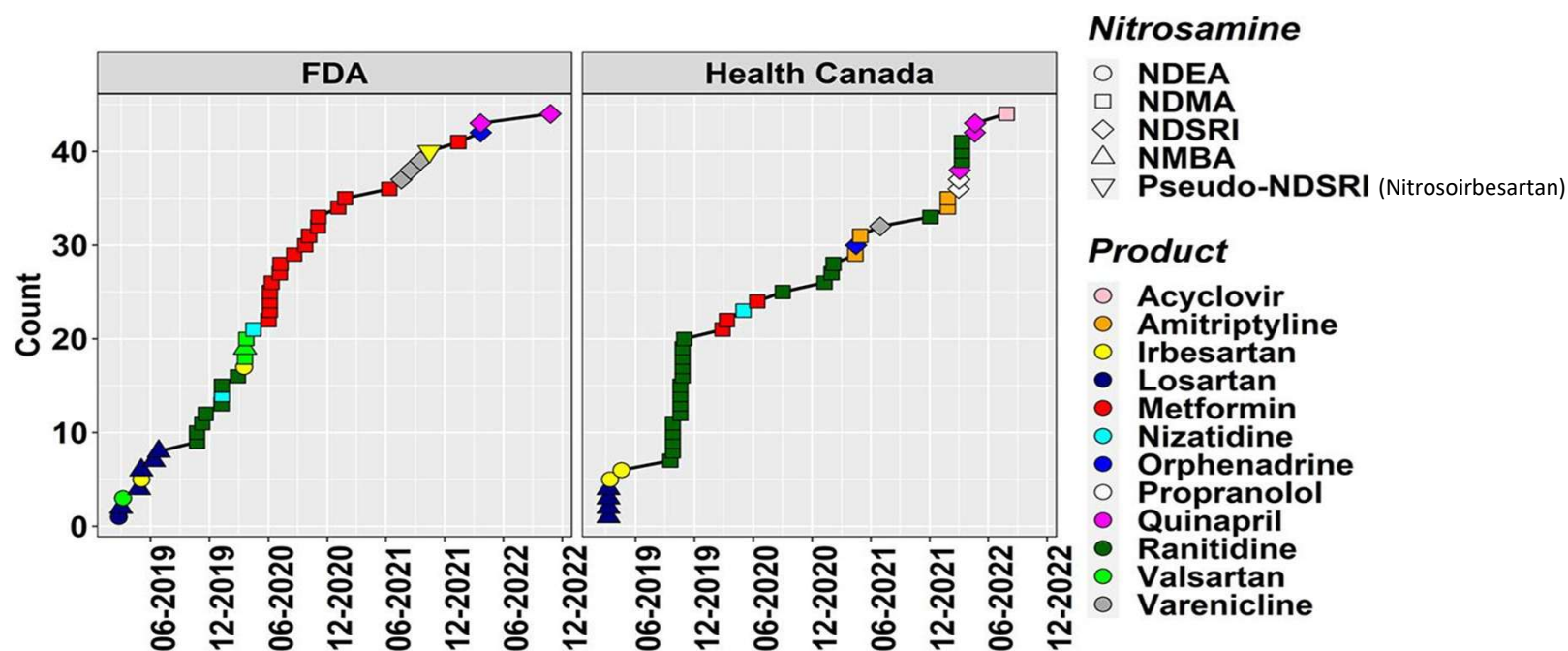
- ❖ 05/07/2018 : taux moyen NDMA dans le valsartan de ZH = **66,5 ppm** : article 31 déclenché
-> revue de tous les valsartan PF, toutes sources d'API confondues.
- ❖ 03/08/2018 : alerte mondiale TFDA : NDMA dans le valsartan API de **Zhejiang Tianyu et Zhuhai Rundu Pharma**.
- ❖ 30/08/2018 : ZH confirme la présence de **NDEA** dans certains lots de valsartan API.
- ❖ 08/2018 : NDEA dans le **losartan** d'Hetero Labs, l'**irbesartan** API d'Aurobindo Pharma Limited.
- ❖ 20/09/2018 : article 31 étendu à tous les **sartans ayant un cycle tétrazole**.
- ❖ Fin 01/2019 : EU : présence de **NMBA** dans le losartan API d'Hetero Labs : rappels de lot.
- ❖ 07/2019 : **NMPA** dans le valsartan de Divi's Laboratories Ltd.

Historique 21^{ème} siècle : principaux rappels de lots et défauts qualité (hors sartans)

- ❖ Septembre 2019 : rappel de lots de **ranitidine** en comprimé suite présence **NDMA**.
- ❖ Juillet 2021 : rappel de lots de CHAMPIX (**varénicline**) suite présence **N-nitroso-varénicline**.
- ❖ Octobre 2022 : rappel de lots en France de **diosmine** en comprimé suite présence **NMOR**.
- ❖ Août 2023 : rappel de lots au Canada d'Amitriptyline suite présence de **NDMA** et de **NNORT**.
- ❖ Juillet 2024 : suspension partielle d'un **essai clinique** d'un médicament à usage humain en raison de la présence de nitrosamines à des taux supérieurs aux AI de l'US FDA.
- ❖ Octobre 2024 : rappel de lot aux USA en raison de la présence de **nitrosoduloxétine**.

Historique 21^{ème} siècle : l'ère des médicaments

Rappels de lots liés aux nitrosamines, aux USA et au Canada entre 2019 et 2022



The Nitrosamine “Saga”: Lessons Learned from Five Years of Scrutiny

Nudelman et al. OPR&D 27 (2023), 1719-1735

Chaque point représente le rappel d'un ou plusieurs lots de médicaments auprès d'un titulaire d'AMM.

La couleur du point indique le produit rappelé et la forme du point la nitrosamine impliquée.

Historique : Conclusion

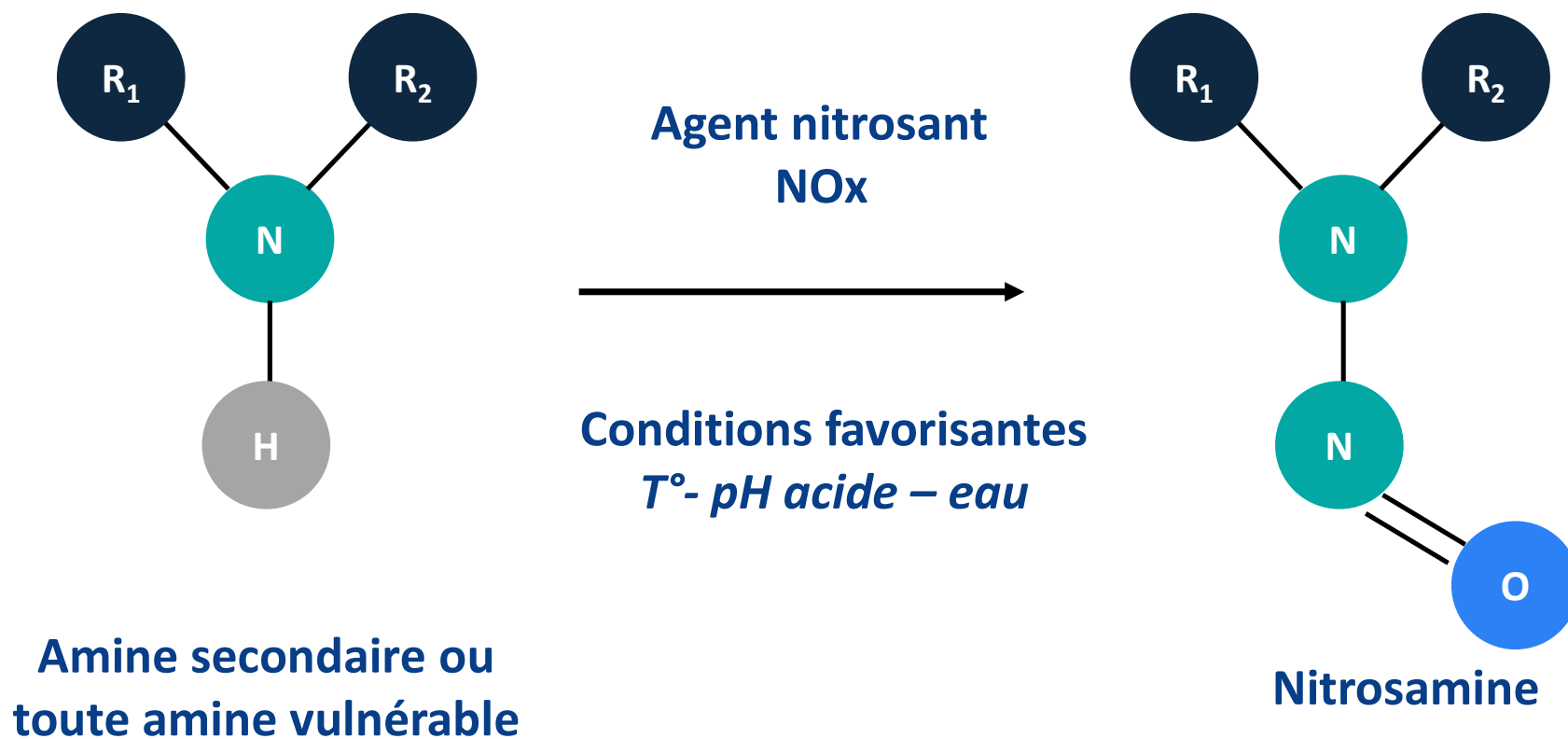


Les nitrosamines représentent depuis longtemps une problématique connue dans les industries de l'alimentation, des boissons et des produits de consommation.

Leur détection récente dans divers médicaments a préoccupé les autorités de santé, qui ont pris des mesures pour limiter leur présence.

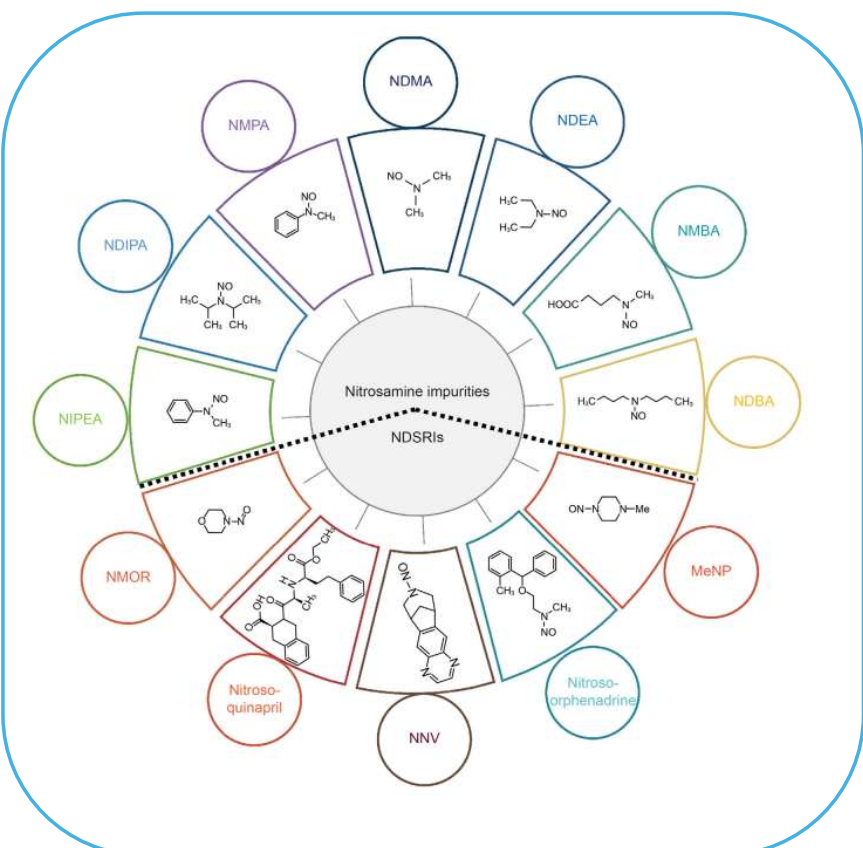
L'augmentation continue des connaissances scientifiques sur ce sujet a fortement influencé l'évolution de la réglementation pharmaceutique et des décisions des autorités.

Formation des nitrosamines



Types de nitrosamines - Terminologie

2 grands types de nitrosamines

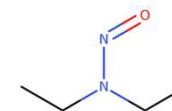


Issu de Vikram et al. J. Pharm. Anal. 14 (2024), 1 - 14

➤ Nitrosamines dites « **génériques** » : petites molécules, ubiquitaires



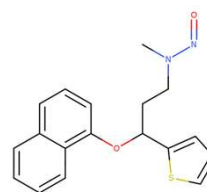
NDMA



NDEA

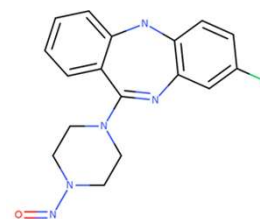
➤ Nitrosamines **spécifiques** des **principes actifs** ou de leurs **impuretés** appelées « **NDSRI*** » comprenant :

✓ « **NO-APIs** » : nitrosamines issues de la nitrosation d'un API



N-nitroso-duloxetine

✓ « **NO-Impuretés d'API** » : nitrosamines issues de la nitrosation d'une impureté d'API



N-nitroso-impureté C Ph.Eur. de la clozapine

*NDSRI : Nitrosamine Drug Substance-Related Impurity

Partie II

Revue des différentes sources d'exposition aux nitrosamines



Les sources d'exposition aux nitrosamines

COSMETIQUES



PRODUITS ALIMENTAIRES



CAOUTCHOUC ET MATIERES PLASTIQUES



TABAC



FLUIDES DE COUPE



PHYTOSANITAIRES



EAU



MEDICAMENTS



Revue de la littérature

Critical review of major sources of human exposure to N-nitrosamines

Halden et al. Chemosphere 210 (2018), 1124 - 1136

MULTIPLES SOURCES D'EXPOSITION AUX NITROSAMINES



Tabac

(16 100 ± 3 650 ng/g)



Produits d'hygiène

(1 500 ± 750 ng/g)



Eau

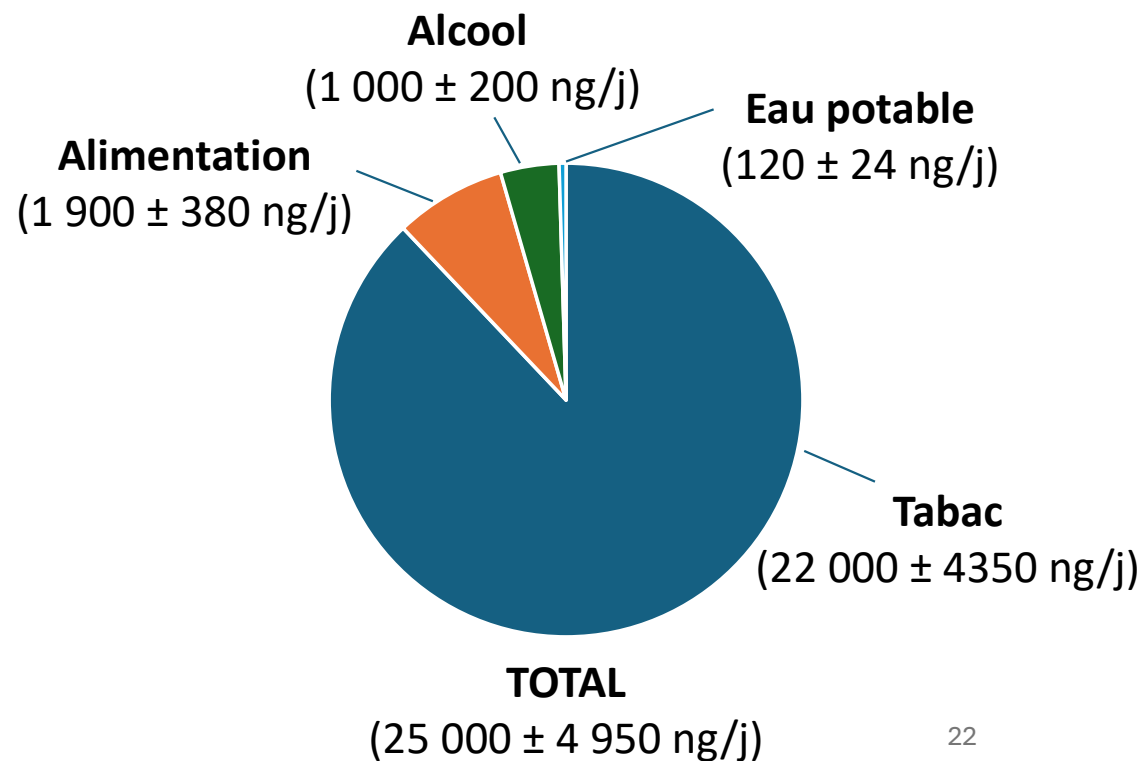
(0,04 ± 0,01 ng/g)



Aliments et boissons

(6,7 ± 0,8 ng/g)

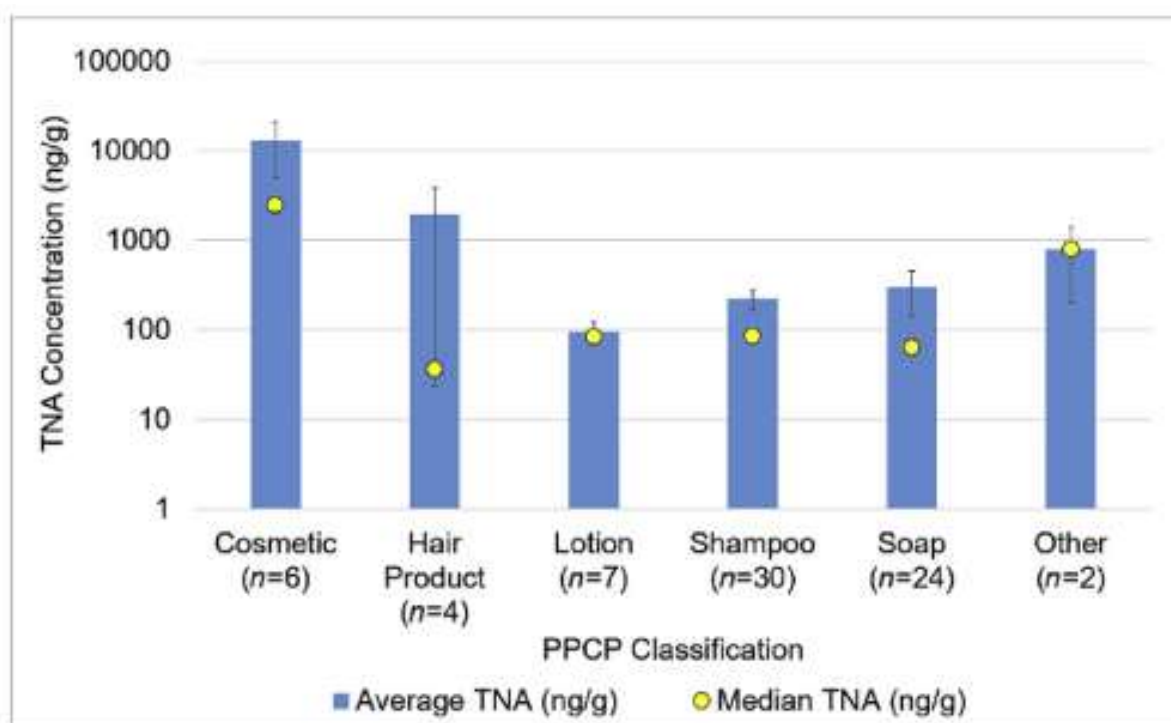
EXPOSITION QUOTIDIENNE MAXIMALE AUX USA



Focus sur les cosmétiques



Concentration totale en NDELA* dans différents produits de soins corporels



*NDELA : N-Nitrosodiéthanolamine

TNA : Total N-nitrosamines (seule la NDELA a été recherchée)

PPCP : Pharmaceuticals and Personal Care Products



GENERALITES



- Présentation à l'ACS (American Chemical Society) en 1977
- NDELA* (nitrosation de la DELA**) principalement (mais aussi NDEA, NDMA, NDPA...)***
- Retrouvée dans certains gels douches, shampoings, bains moussants, savons, mascaras, eyeliners...
- Formation par réaction entre agents nitrosants (nitrites, oxydes d'azote) et amines couramment utilisées dans les ingrédients cosmétiques
- Certains ingrédients rentrant dans la composition des cosmétiques contiennent des nitrosamines en tant qu'impuretés

*NDELA : N-Nitrosodiéthanolamine ; **DELA : Diéthanolamine, impureté de la DEA d'huile de coco utilisée comme agent épaississant et émulsifiant

***NDEA : N-Nitrosodiéthylamine ; NDMA : N-Nitrosodiméthylamine ; NDPA : N-Nitrosodipropylamine



REGLEMENTATION

- Rapports par le Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS/1458/11, SCCS/1486/12, SCCS/1647/22)
- Règlement CE No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques :
 - Interdit l'utilisation de plusieurs nitrosamines dans les cosmétiques (dont la NDMA, NDPA, NDELA)*
 - Interdit l'utilisation du nitrite de sodium en présence d'amines secondaires et/ou tertiaires ou de tout autre composé susceptible de former des nitrosamines
 - La teneur en nitrosamines ne doit pas dépasser 50 µg/kg (50 ppb) dans les matières premières présentant une fonction amine
 - La teneur maximale en amine secondaire doit être inférieure à 5% dans les matières premières et 0,5 % dans le produit fini

*NDMA : N-Nitrosodiméthylamine ; NDPA : N-Nitrosodipropylamine ; NDELA : N-Nitrosodiéthanolamine



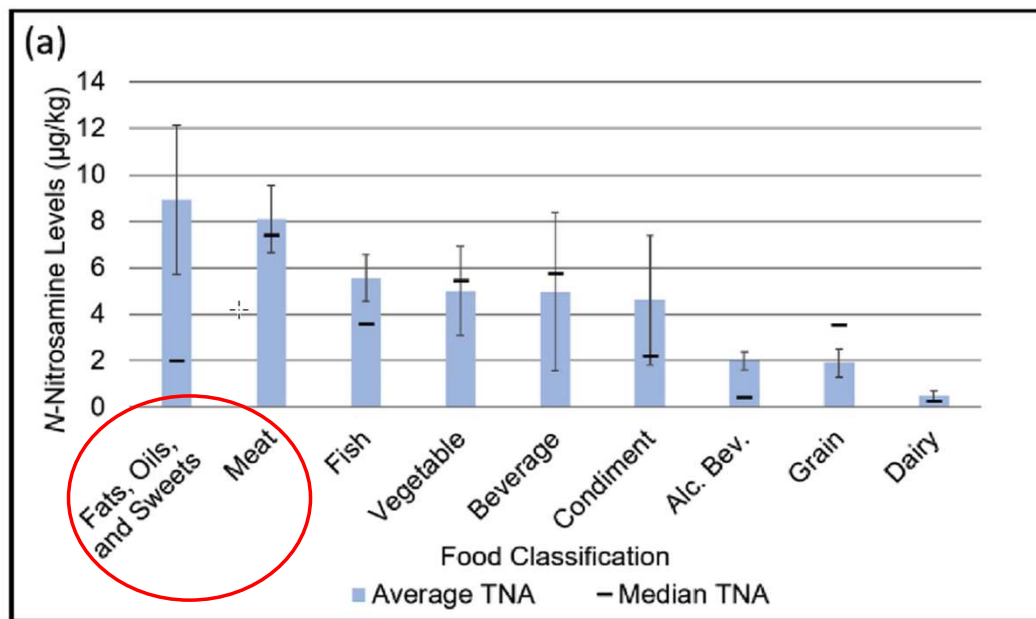
REDUCTION DU RISQUE



- La norme FD ISO/TR 14735 (AFNOR, 2013) recommande 3 stratégies :
 - Réduction ou suppression des éventuelles sources de nitrites (utilisation d'eau purifiée ; minimisation de l'utilisation de matières premières comportant des nitrites superflus...)
 - Réduction ou élimination des sources de traces d'amines secondaires (contrôle de la pureté des matières premières)
 - Incorporation d'inhibiteurs de nitrosation (acide ascorbique, citrate de sodium, glutathione, sorbate de potassium, bisulfite de sodium, tocophérol, gallate de propyle...)



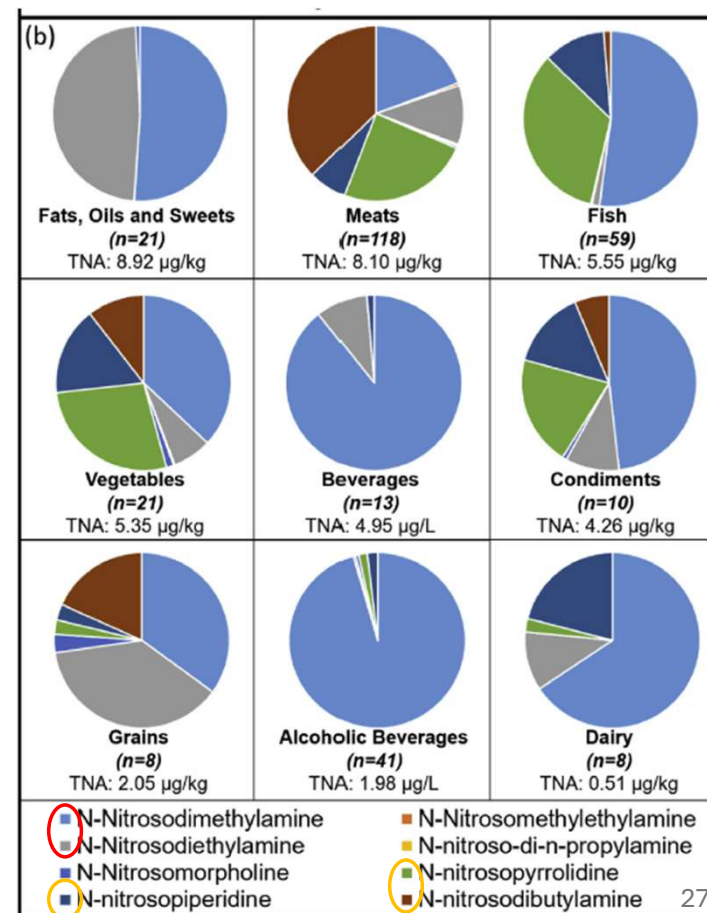
Concentration totale en nitrosamines dans différents produits alimentaires



Halden et al. Chemosphere 210 (2018), 1124 – 1136

TNA : Total N-nitrosamines

Contribution des différentes nitrosamines





GENERALITES

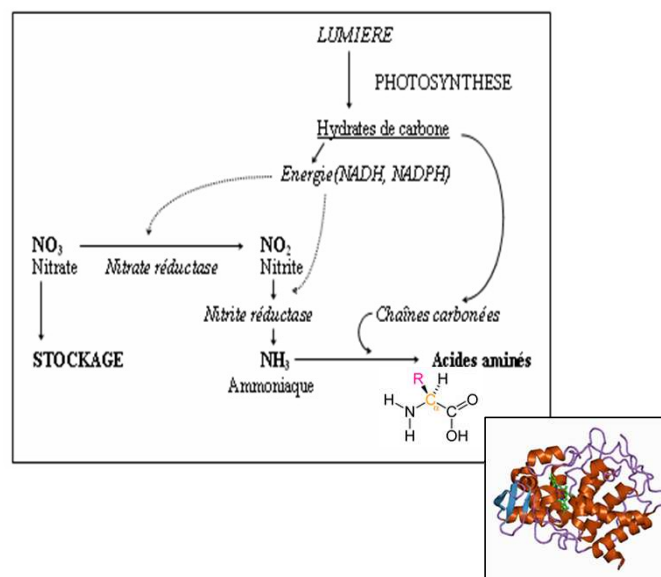
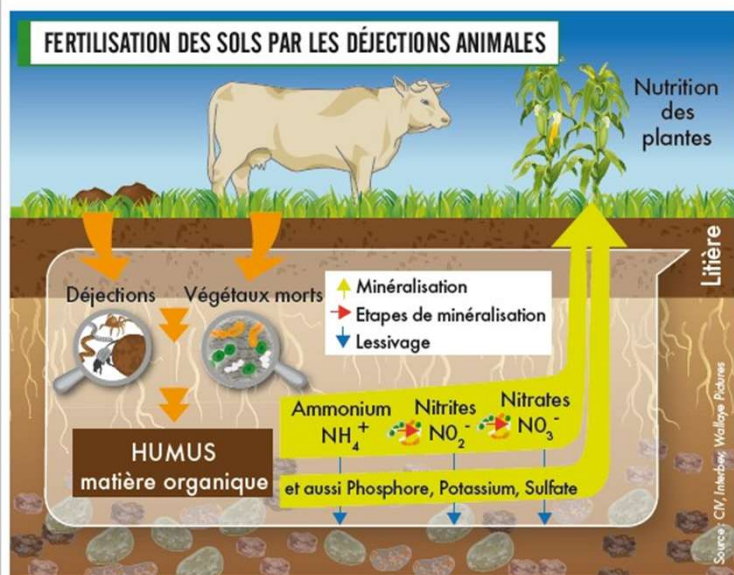


Les agents nitrosants et les amines, précurseurs des nitrosamines sont présents à l'état naturel

Ammonium, nitrites et nitrates, issus des déjections animales ou de la dégradation des végétaux par les microorganismes, sont présents naturellement dans le sol et l'eau.

La plante transforme les nitrates en ammoniaque afin de former les acides aminés puis des protéines végétales

Les végétaux sont ingérés par les animaux pour former de nouvelles protéines



→ Les Nitrates et Amines sont présents à l'état naturel dans l'eau et l'alimentation

→ C'est l'agriculture intensive (excès d'engrais; élevage intensif) qui déstabilise le milieu et provoque un excès nocif en nitrates et nitrites résiduels



GENERALITES





- Les nitrates sont souvent ajoutés en forte quantité comme engrais pour favoriser la croissance des plantes
 - 5% des nitrates ingérés (*fruits, légumes*) sont réduits par la salive en nitrites
- Les nitrites sont utilisés comme conservateurs, dans les viandes et charcuteries pour lutter contre les maladies bactériennes (*salmonellose, listériose, botulisme*)
 - Dans l'estomac (*milieu acide*) : les nitrites peuvent réagir avec des amines (*protéines de la viande*) pour former des nitrosamines
- Autres formations de nitrosamines :
 - Dans les aliments conservés par fumage (*oxydes d'azote présents dans la fumée*)
 - Dans les aliments déshydratés par des gaz de combustion (*fabrication de la bière, soupes de poisson déshydratées*)





REGLEMENTATION

- Nitrite (de Na E250), (de K E249), nitrate (de Na E251), (de K E252) sont autorisés en tant qu'additifs alimentaires
- Taux d'incorporation maximum de nitrites dans les charcuteries :
 - Max autorisé : 150 mg/kg en Europe (50 mg/kg bio) et 120 mg/kg en France
 - Plan à 5 ans en France de réduction de la teneur en nitrates/nitrites* :

Produits de la charcuterie (exemples)	Teneurs en Nitrite (en mg/kg de nitrite de sodium)	Part de marché des produits (en %)	 En Europe : teneur maximale fixée par la réglementation	 En France : teneur maximale fixée par le Code des usages de la charcuterie	PLAN D'ACTION		
					En France : nouvelle teneur maximale à intégrer dans le Code des usages de la charcuterie dans un délai d'un mois	En France : teneur à évaluer dans un délai de 6 à 12 mois (dans le cadre de procédures de tests, en priorité sur les produits les plus consommés)	En France : teneur à évaluer dans un délai de 5 ans (dans le cadre de travaux de recherche, en priorité sur les produits les plus consommés)
Pâtés, Rillettes							
Pâtés/mousse de foie, mousse de canard		2%	150*	120*	100	90**	80-60-40-20-0
Pâtés de Campagne, breton, de Rennes, ...		2%	150*	120*	100	90**	80-60-40-20-0
Pâtés en croûte		1%	150*	120*	100	90**	80-60-40-20-0

- En France, les doses journalières admissibles (DJA) en nitrates et nitrites établies par l'EFSA** sont les suivantes :
 - DJA (nitrates) = 3,7 mg/kg de poids corporel/jour
 - DJA (nitrites) = 0,07 mg/kg de poids corporel/jour
- **99 % de la population française reste en dessous des DJA**, toutes sources d'exposition confondues

*Tableau extrait du "PLAN D'ACTION : Réduction de l'utilisation des additifs nitrites/nitrates dans les aliments MARS 2023"

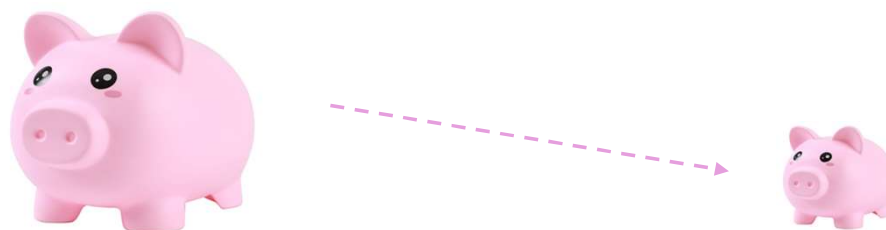
**EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (European Food Safety Authority)



REDUCTION DU RISQUE



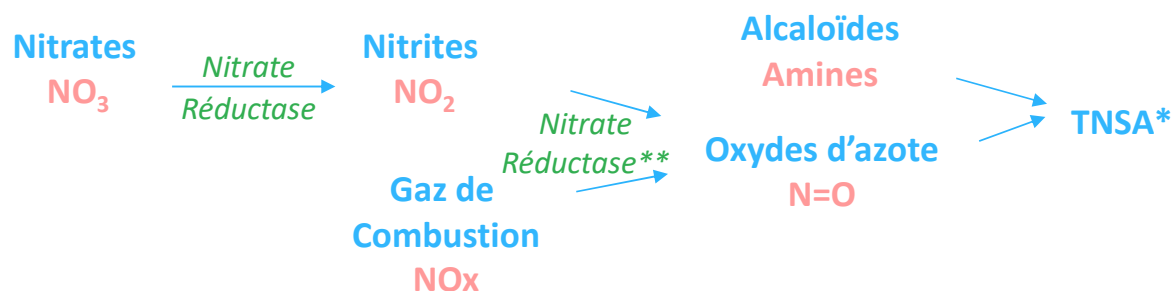
- Utilisation d'inhibiteurs de formation de nitrosamines (acide ascorbique, vitamine E)
- Réduction de la concentration en nitrates et nitrites pour la conservation des aliments avec remplacement par autre solution technologique ou la réduction de la DLV de l'aliment
- Limiter la consommation de charcuterie à 150 g /semaine (principale source d'exposition aux nitrosamines : viande et produits à base de viande)





GENERALITES

- 8 nitrosamines spécifiques du tabac identifiées : présentes dans les feuilles de tabac et la fumée de cigarettes
- Formées durant le séchage, par nitrosation des alcaloïdes du tabac (nicotine, nor nicotine...)



- Concentration totale en nitrosamines dans différents produits dérivés du tabac :
 - cigarettes (3365-9290 ng/g)
 - tabac à priser (2000 ng/g)
 - cigarettes électroniques et patchs (8 ng/g)
 - chewing-gum (2 ng/g)

*TNSA : Tobacco-Specific Nitrosamines (nitrosamines spécifiques du tabac)

**enzyme contenue dans les bactéries proliférant durant le jaunissement des feuilles de tabac



REGLEMENTATION



- Interdiction de fumer dans les endroits publics clos, aux abords des écoles, aux moins de 18 ans
- Information aux utilisateurs du risque de cancers
- Les substituts nicotiques, statut médicament, doivent satisfaire aux exigences des autorités de santé

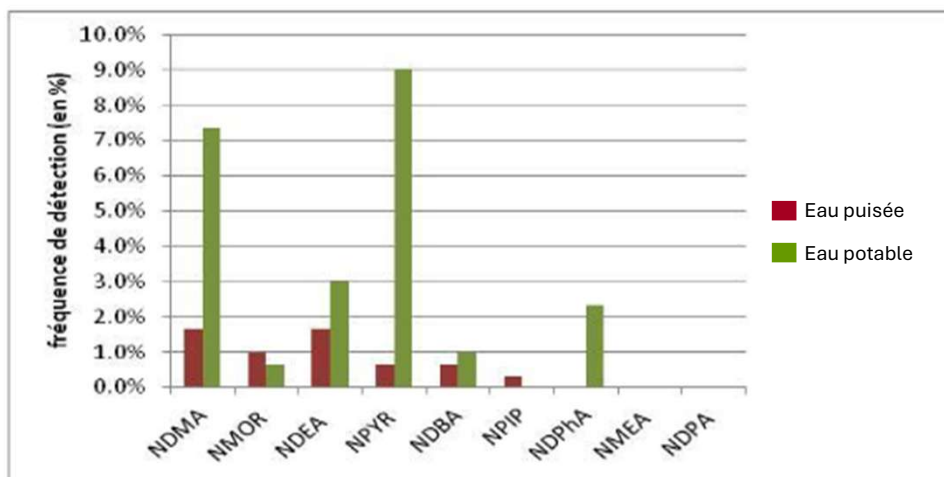
REDUCTION DU RISQUE



- Pour les industriels :
 - Choisir des variétés à faible potentiel alcaloïdes
 - Limiter les conditions favorables au développement des microorganismes
 - > raccourcir le cycle de séchage, baisser la température et l'hygrométrie
 - Trouver des systèmes évitant le contact entre gaz de combustion et tabac
- Pour le consommateur :
 - Aide à l'arrêt du tabac avec ou sans utilisation de substituts nicotiques



Fréquence de détection de 9 nitrosamines sur 299 échantillons d'eau puisée et d'eau potable*



→ Les nitrosamines sont détectées plus souvent dans l'eau potable confirmant l'hypothèse de leur formation lors du traitement de l'eau puisée (étape d'oxydation)

Détermination de la teneur en nitrites dans des échantillons d'eau potable

A. B. Suresh Kumar et al. OPR&D 28 (2024), 2614-2622

Pays	Teneur en nitrites (ppb)
Singapour	3,4
Inde	< 1,0 – 3,1
USA	< 1,0
Irlande	< 1,0 – 2,0
Espagne	< 1,0 – 1,5

→ Pour ces mêmes pays, l'eau purifiée (osmose inverse) présente une teneur en nitrites < 0,1 ppb

*ANSES, Oct 2013, Campagne nationale d'occurrence de polluants émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine - Perchlorates et Nitrosamines
 NDMA : N-nitrosodiméthylamine ; NMOR : N-nitrosomorpholine ; NDEA : N-nitrosodiéthylamine ; NPYR : N-nitrosopyrrolidine ; NDPA : N-nitroso-n-butylamine ;
 NPIP : N-nitrosopipéridine ; NDPhA : N-nitrosodiphénylamine ; NMEA : N-nitrosométhyléthylamine ; NDPA : N-nitroso-n-propylamine



GENERALITES



- Les nitrosamines sont issues du traitement de l'eau (potabilité, traitement des eaux usées) :
 - NDMA* plus fréquemment détectée
 - Sous-produit de désinfection formé par nitrosation d'amine lors des procédés de chloration ou d'ozonation
- La NDMA rejetée dans l'environnement est un contaminant provenant de diverses industries et des stations d'épuration des eaux usées. Les rejets de NDMA proviennent :
 - De la fabrication de certains pesticides
 - Des sites industriels (teinture, fonderie, industrie pharmaceutique, transformation d'aliments...)**
- Les précurseurs de la NDMA peuvent être :
 - La DMA*** présente dans les eaux naturelles
 - Les amines tertiaires ou quaternaires oxydées en DMA durant le traitement de l'eau
 - Les flocculants cationiques (ammoniums quaternaires) ainsi que les résines échangeuses d'anions utilisés dans le traitement de l'eau



REGLEMENTATION



- WHO Guidelines for Drinking-water Quality (4ème édition incluant 1er et 2nd addenda, 2022) :
 - La concentration limite en NDMA dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 0,1 µg/L (100 ng/L), ce qui correspond à un excès de risque individuel de cancer de 10^{-5}
- En France, la concentration maximale en nitrates dans l'eau potable est fixée à 50 mg/L (50 ppm)
- La limite européenne fixée pour les nitrites est de 0.5 mg/L (0,5 ppm)

REDUCTION DU RISQUE



- La photolyse directe par rayonnements UV est considérée comme la meilleure méthode d'élimination de la NDMA dans l'eau



Quantités de nitrosamines reportées dans certains médicaments (source FDA)

Akkaraju et al. *Reg. Tox. Pharmacol.* 139 (2023), 1-16

Pharmaceutical Product (Dose per tablet)	NDMA (µg/tablet)	NDEA (µg/tablet)
Valsartan (160 mg)*	0.45	1.31
Valsartan (320 mg)*	< LOD - 20.19	< LOD - 1.22
Ranitidine (75 mg)**	0.01-0.04	NR
Ranitidine (150 mg)**	0.01-0.33	NR
Ranitidine (300 mg)**	0.01-0.86	NR
Nizatidine (75 mg)	0.01-0.02	NR
Nizatidine (300 mg)	0.01-0.03	NR
Metformin, ER (500 mg)*	<LOD - 0.19	NR
Metformin, ER (750 mg)*	0.01-0.08	NR
Metformin, ER (1000 mg)*	<LOD - 0.01	NR
Metformin, IR (500 mg)	<LOD	NR
Metformin, IR (850 mg)	<LOD-0.01	NR
Metformin IR (1000 mg)	<LOD	NR

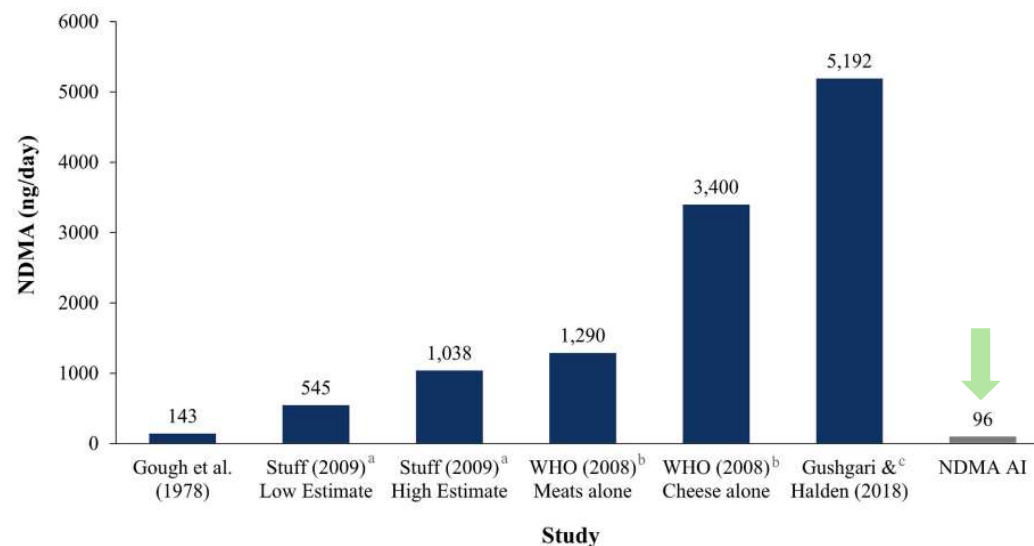
LOD: Limit of Detection, NR: Not reported, ER: Extended release, IR: Immediate release, * recalled, ** withdrawn from market.

AI (NDMA) = 96 ng/j ; AI (NDEA) = 26.5 ng/j

→ Les médicaments contenant des teneurs en nitrosamines supérieures aux doses journalières acceptables ont été retirés du marché

Exposition à la NDMA liée à la consommation d'aliments, comparée à la limite acceptable préconisée par les Agences dans les médicaments

Paustenbach et al. *Food Chem. Tox.* 186 (2024), 1-22



→ La dose journalière acceptable fixée pour la NDMA par les Agences est très largement inférieure à la consommation liée aux aliments

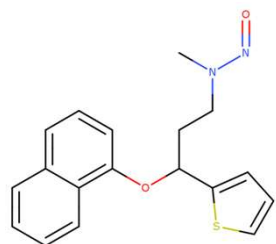


❖ **Le risque de formation de nitrosamines concerne un très large spectre de principes actifs :**

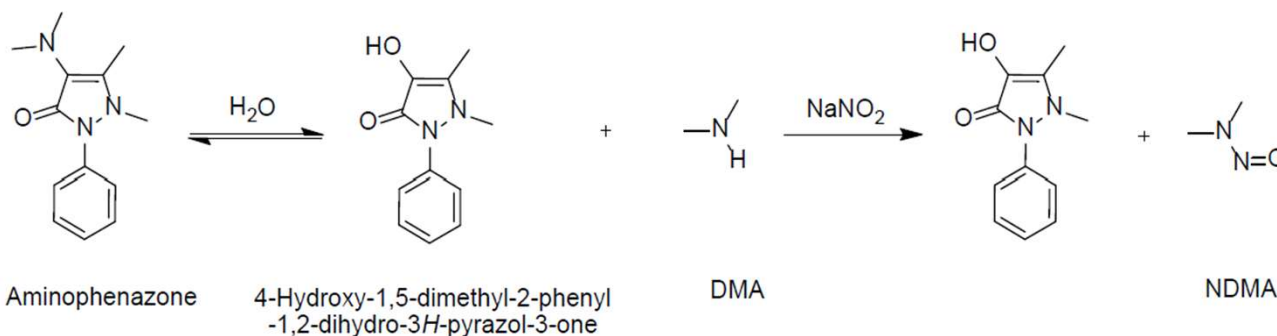
- Environ **40 % des APIs**
- Environ **30% des impuretés d'APIs**

seraient des précurseurs de nitrosamines en raison de leur structure*

❖ **Ces APIs et impuretés d'APIs peuvent principalement conduire à la formation de NDSRI** mais également de nitrosamines génériques dans une moindre mesure (cas des amines tertiaires)**



N-nitroso-duloxetine



* Schlingemann et al. *J. Pharm Sci.* 112 (2023), 1287-1304

« The Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals » ; Sources : WHO, USP, Orange Book

** NDSRI : Nitrosamine Drug Substance-Related Impurity (nitrosamine issue du principe actif)

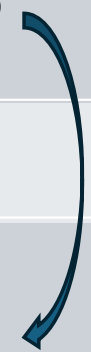
Partie III

Exigences et évolutions réglementaires relatives aux nitrosamines



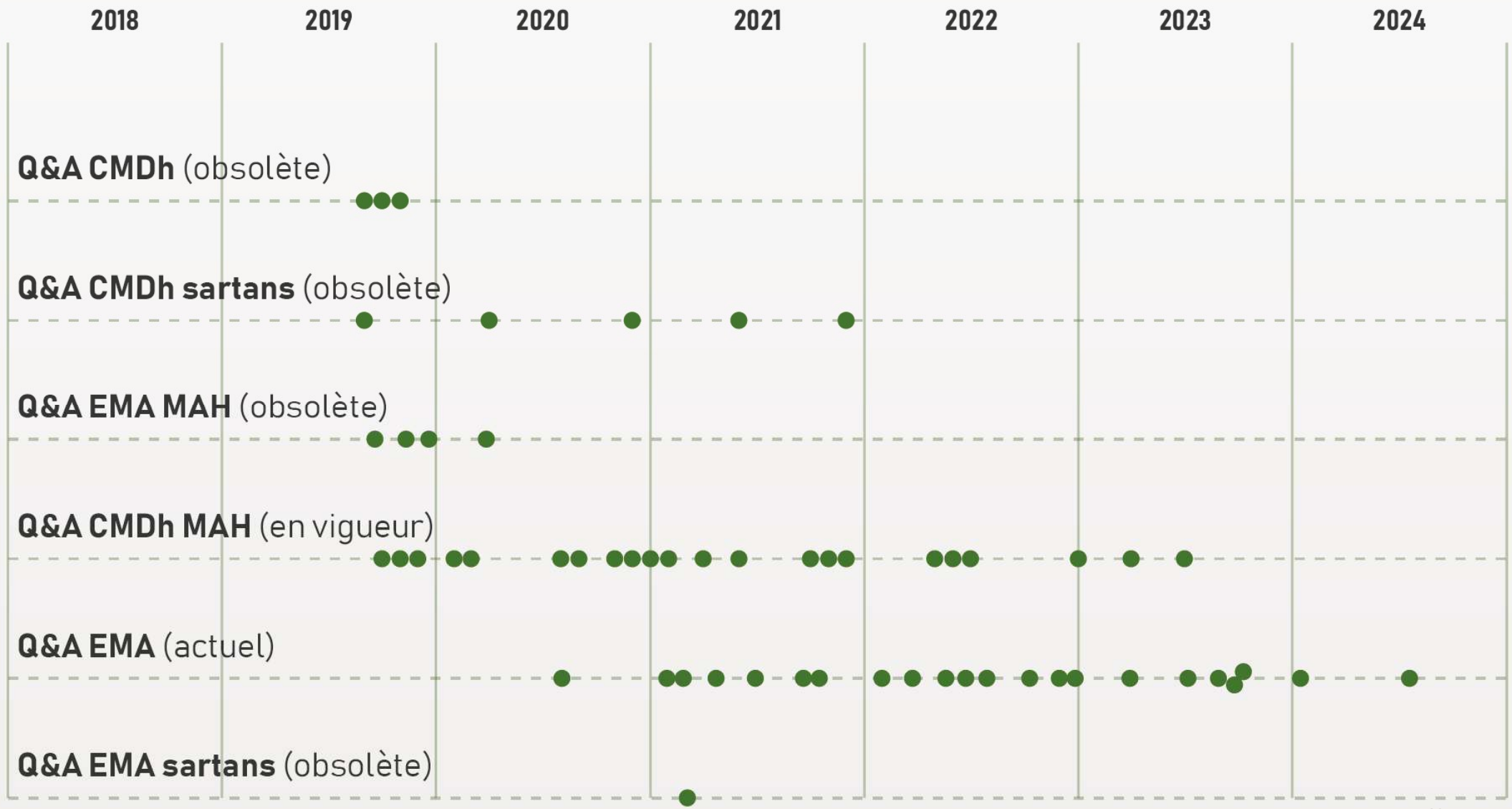
Evolution des textes en Europe

Nom complet du Q&A	Nom abrégé du Q&A	Reference du Q&A	Date d'apparition	Nbre de révisions	Statut en déc. 2024
CMDh Questions & Answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders"	Q&A CMDh	CMDh/405/2019	Septembre 2019	2	Obsolète
CMDh Questions & Answers on implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group	Q&A CMDh sartans	CMDh/400/2019	Septembre 2019	5	Obsolète
EMA Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders"	Q&A EMA MAH	EMA/CHMP/428592/2019	Septembre 2019	3	Obsolète
CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products	Q&A CMDh MAH	CMDh/412/2019	Octobre 2019	21	En vigueur
EMA & CMDh Questions & 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	Q&A EMA	EMA/409815/2020	Aout 2020	21	En vigueur
EMA Questions & Answers on implementation: Impact of the Article 5(3) scientific opinion on nitrosamines in human medicinal products on the Opinion adopted pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC for angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group	Q&A EMA sartans	EMA/86733/2021	Mars 2021	0	Obsolète

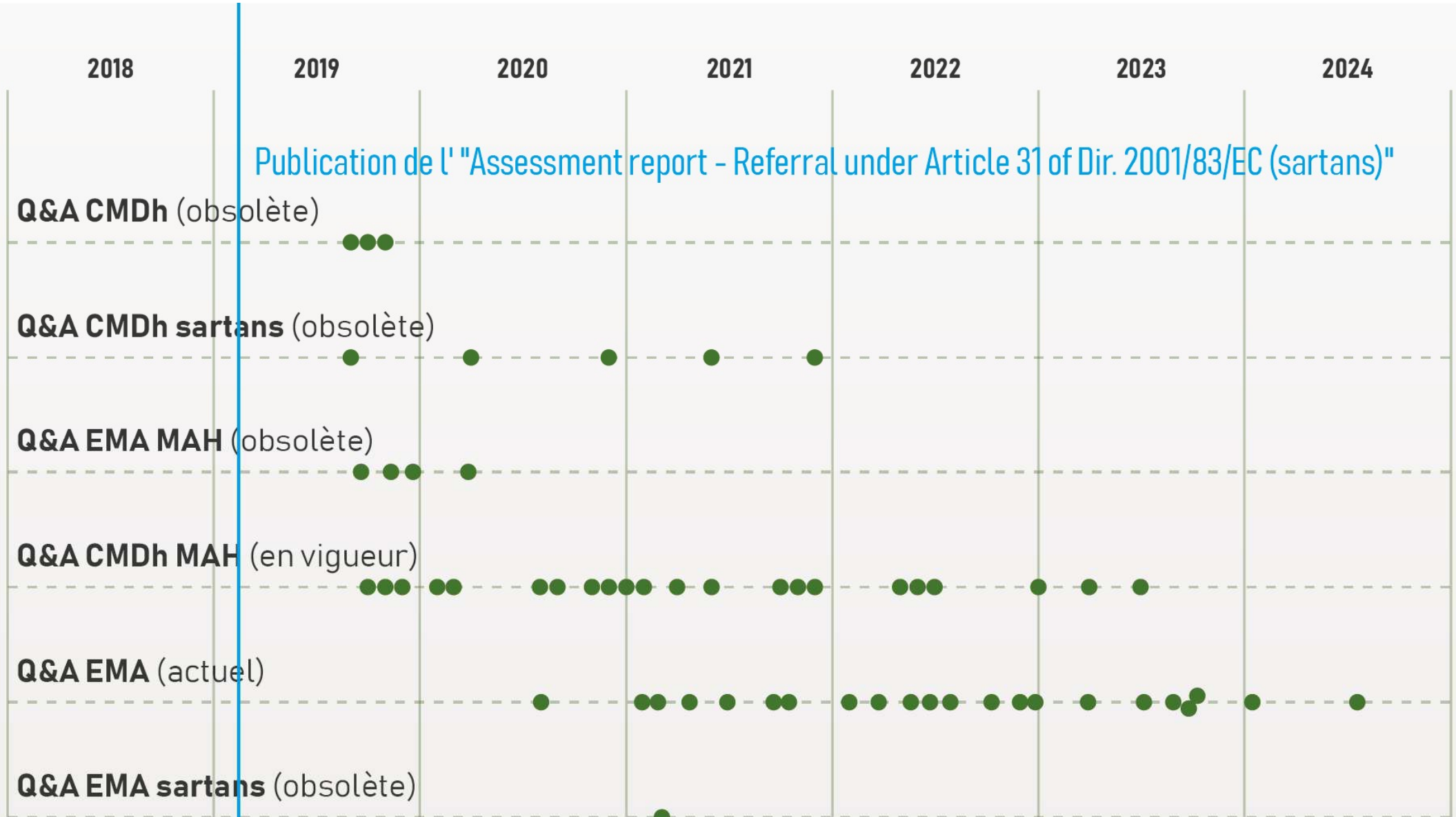


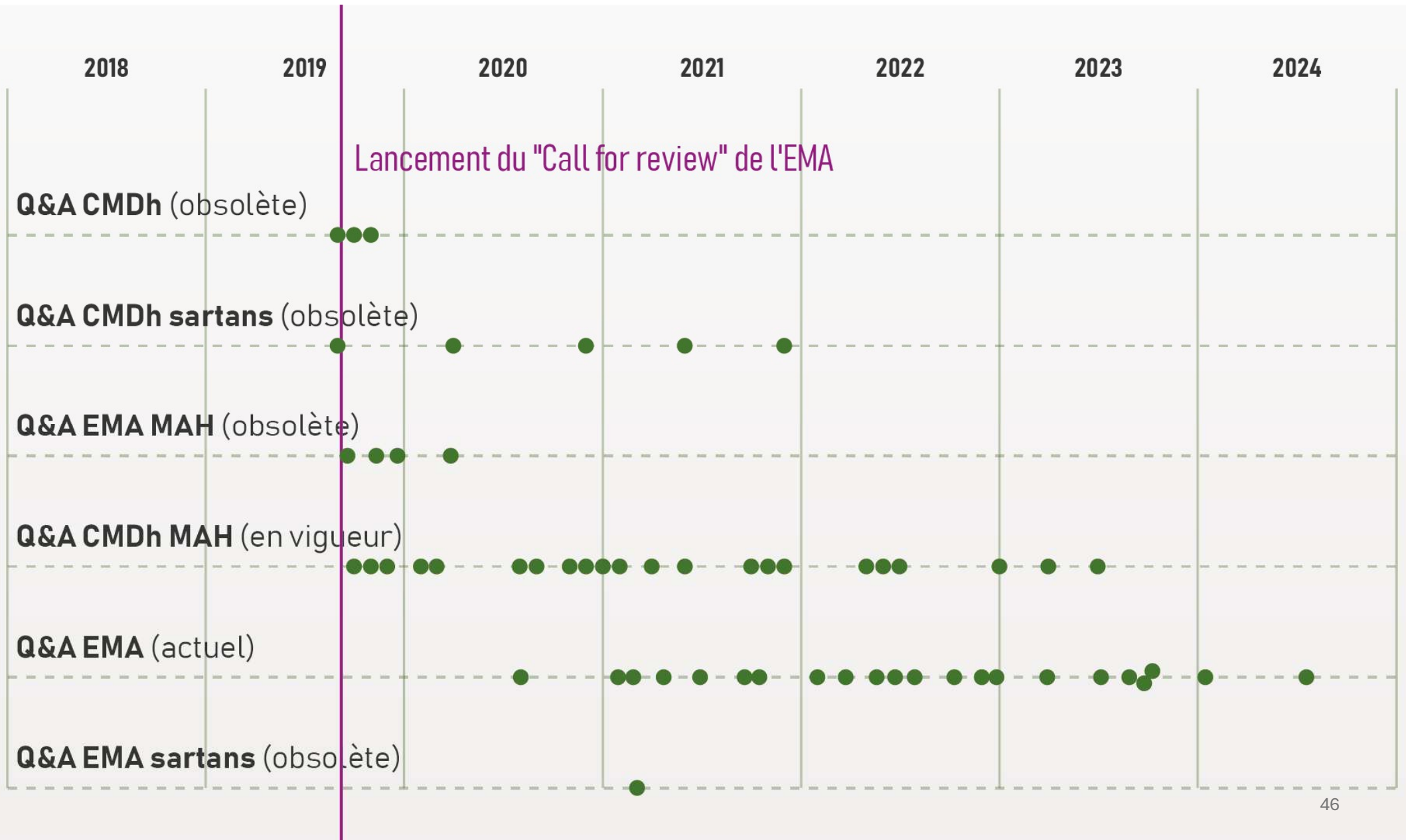
bascule suite à l'implémentation de l'article 5(3) en juin 2020

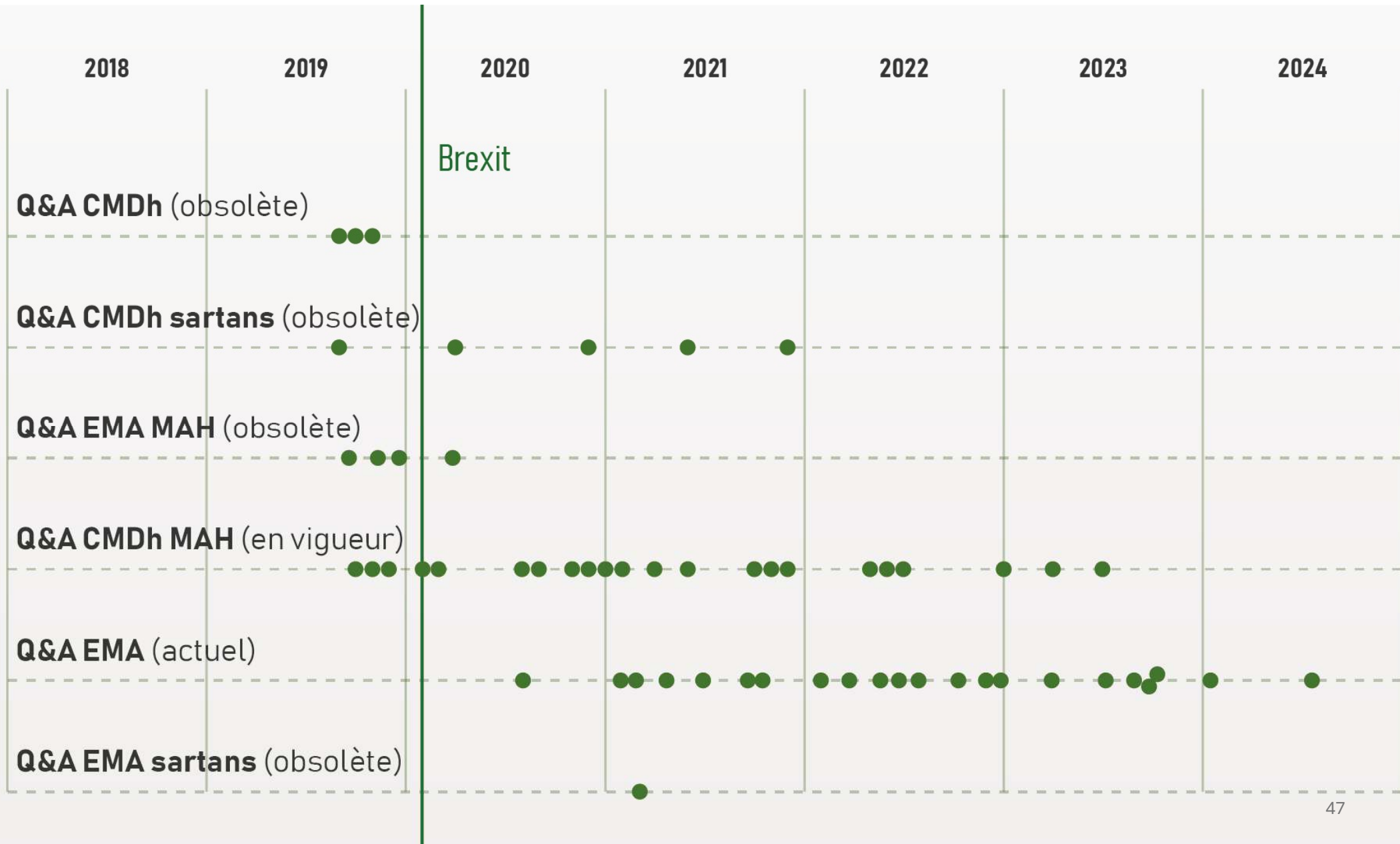
2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Q&A CMDh (obsolète)						
Q&A CMDh sartans (obsolète)						
Q&A EMA MAH (obsolète)						
Q&A CMDh MAH (en vigueur)						
Q&A EMA (actuel)						
Q&A EMA sartans (obsolète)						

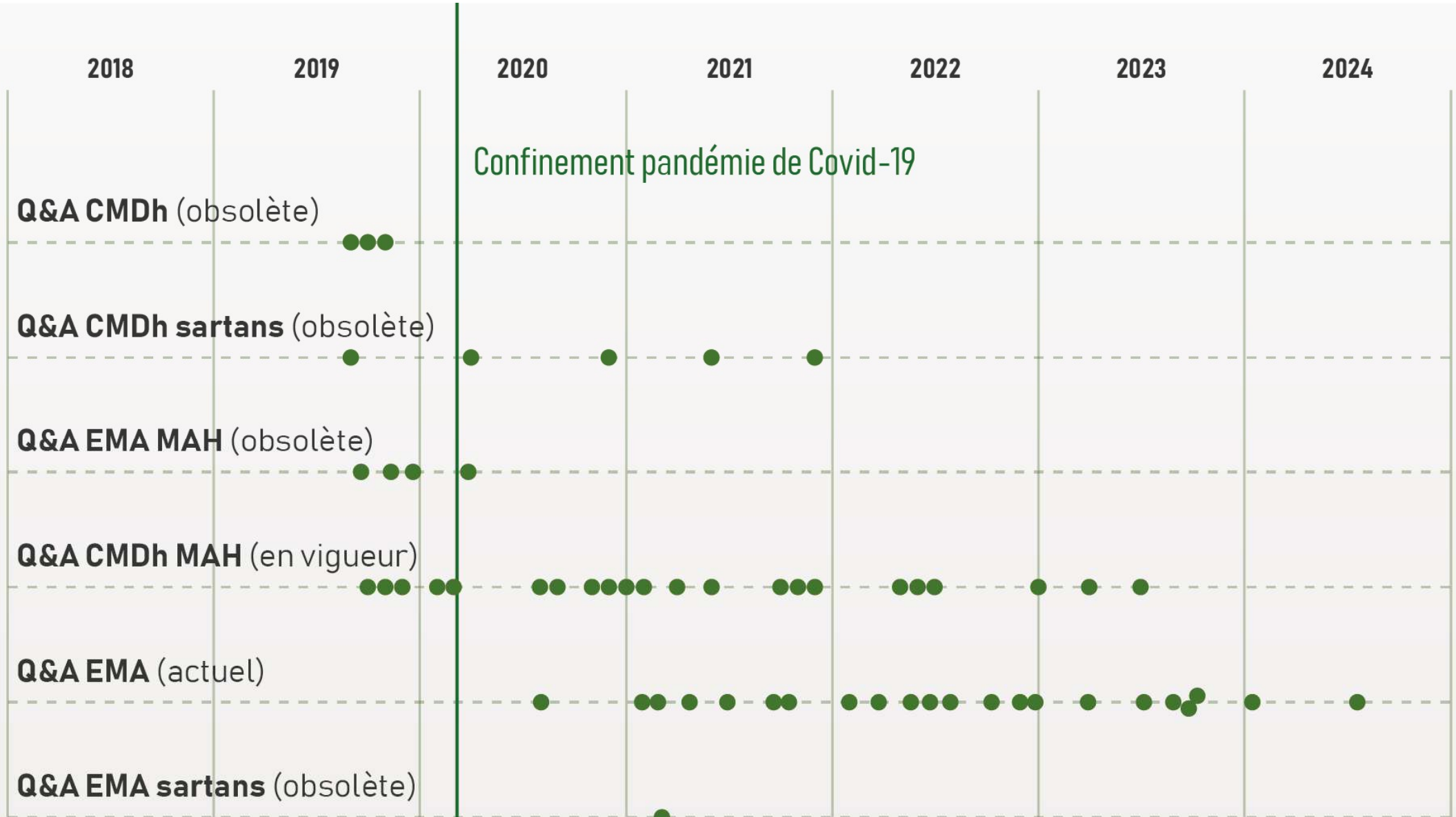


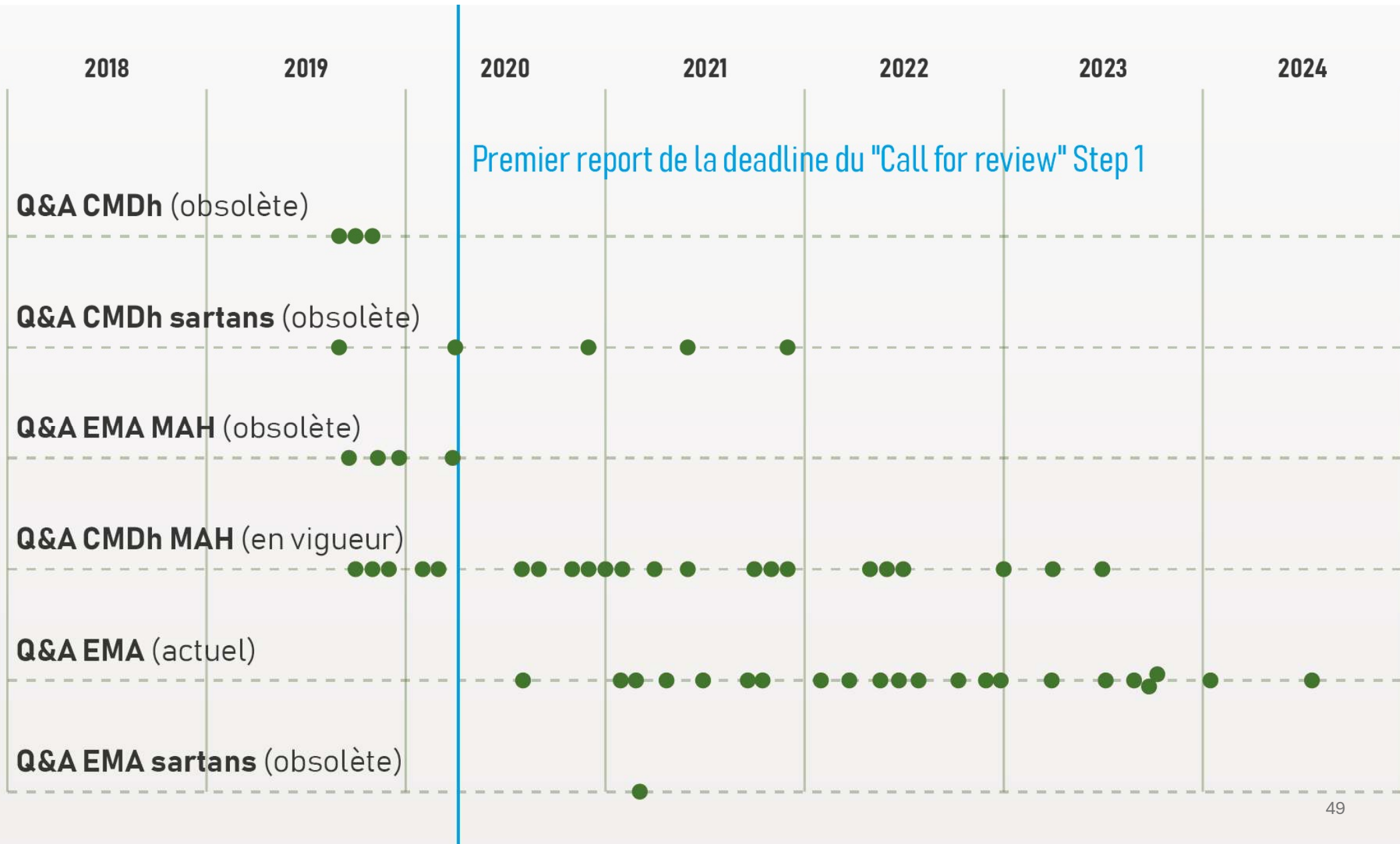
Les temps forts réglementaires

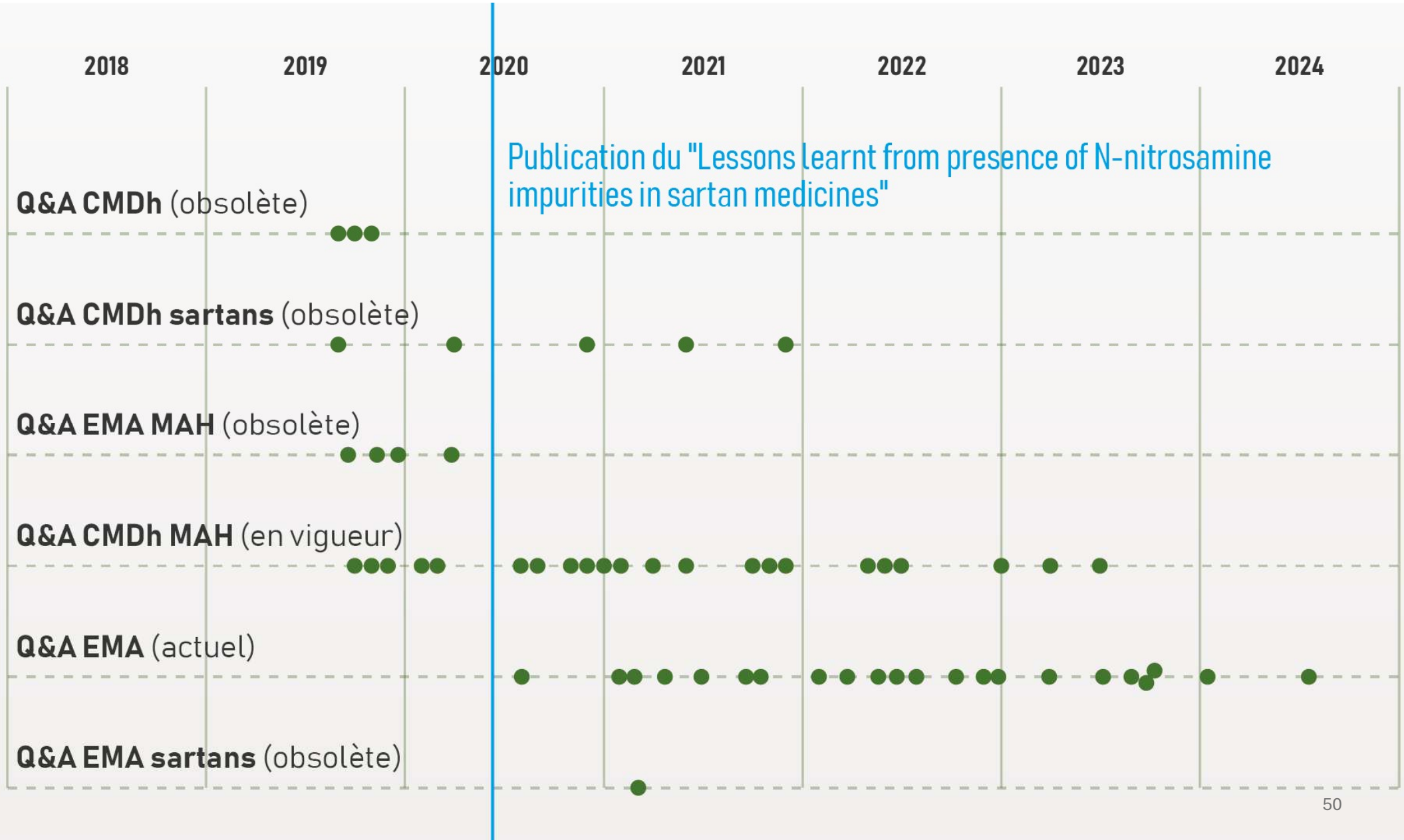


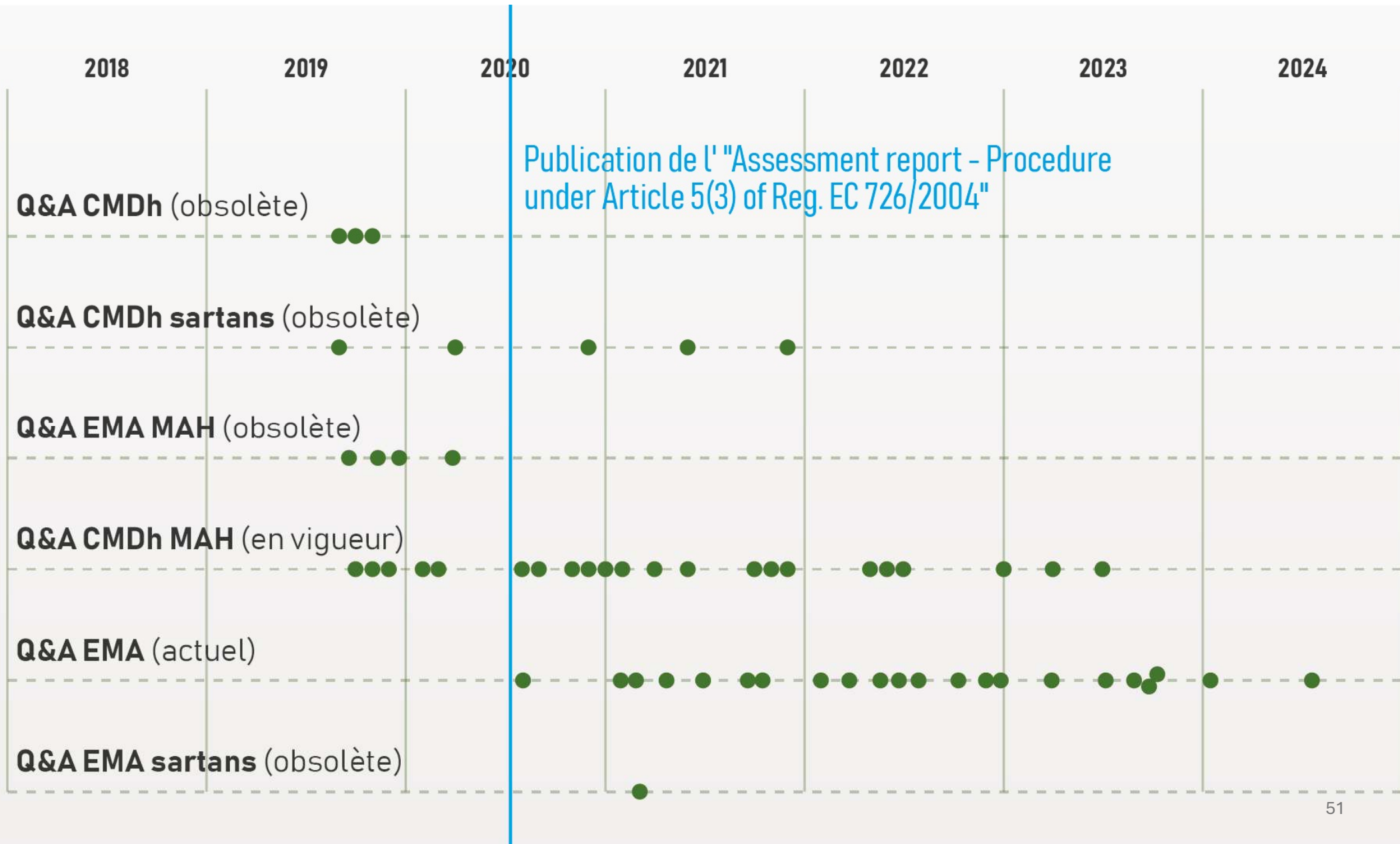


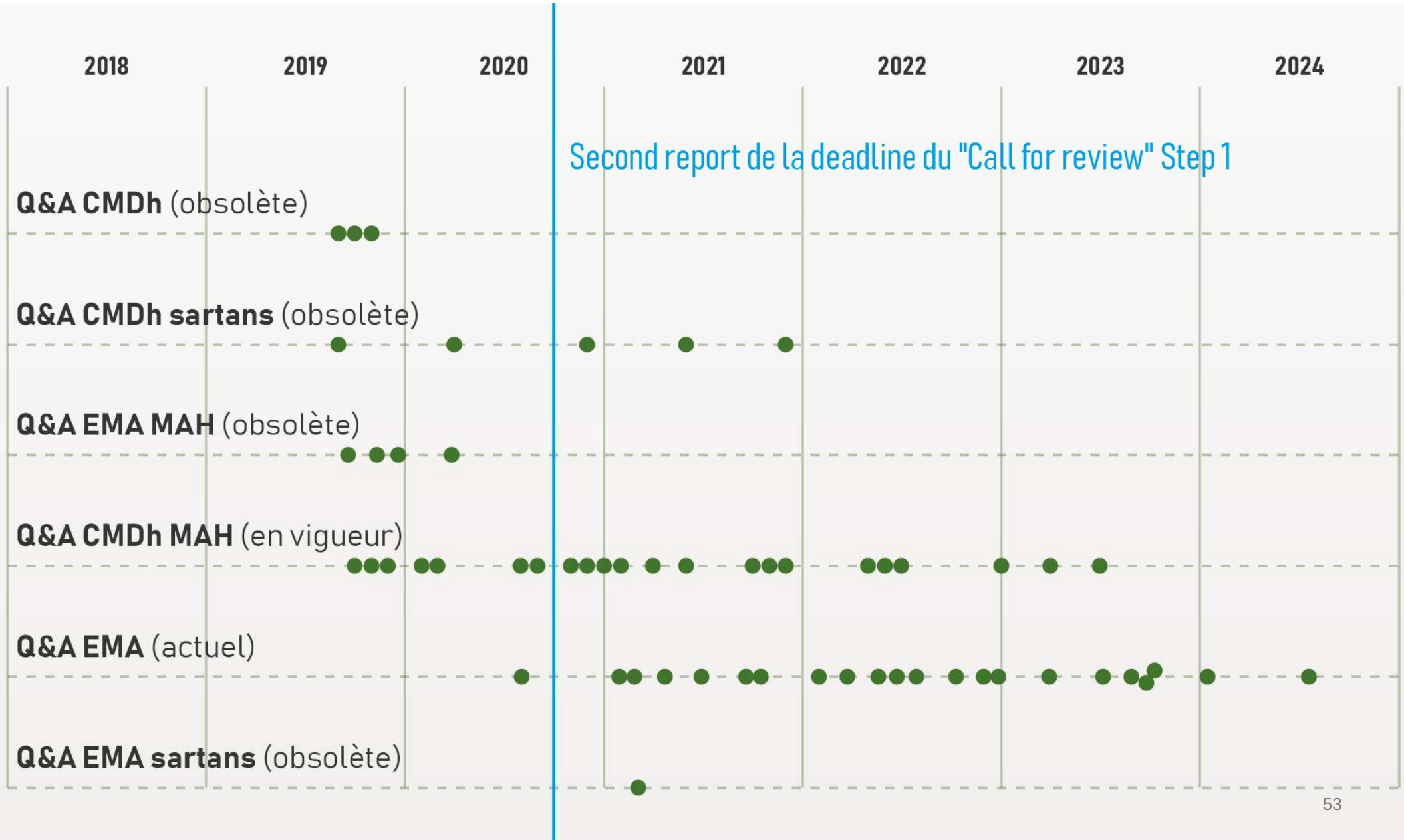


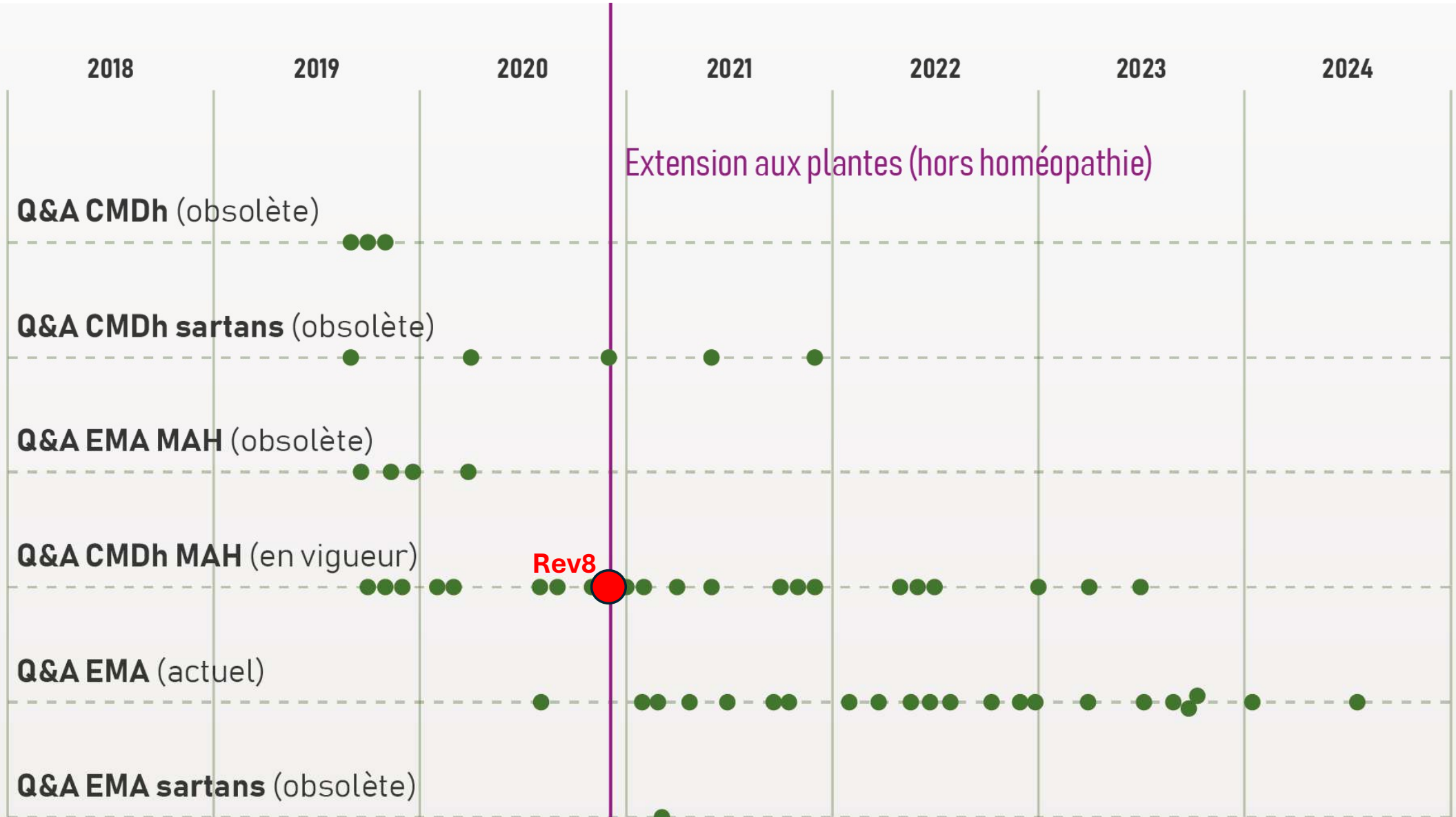






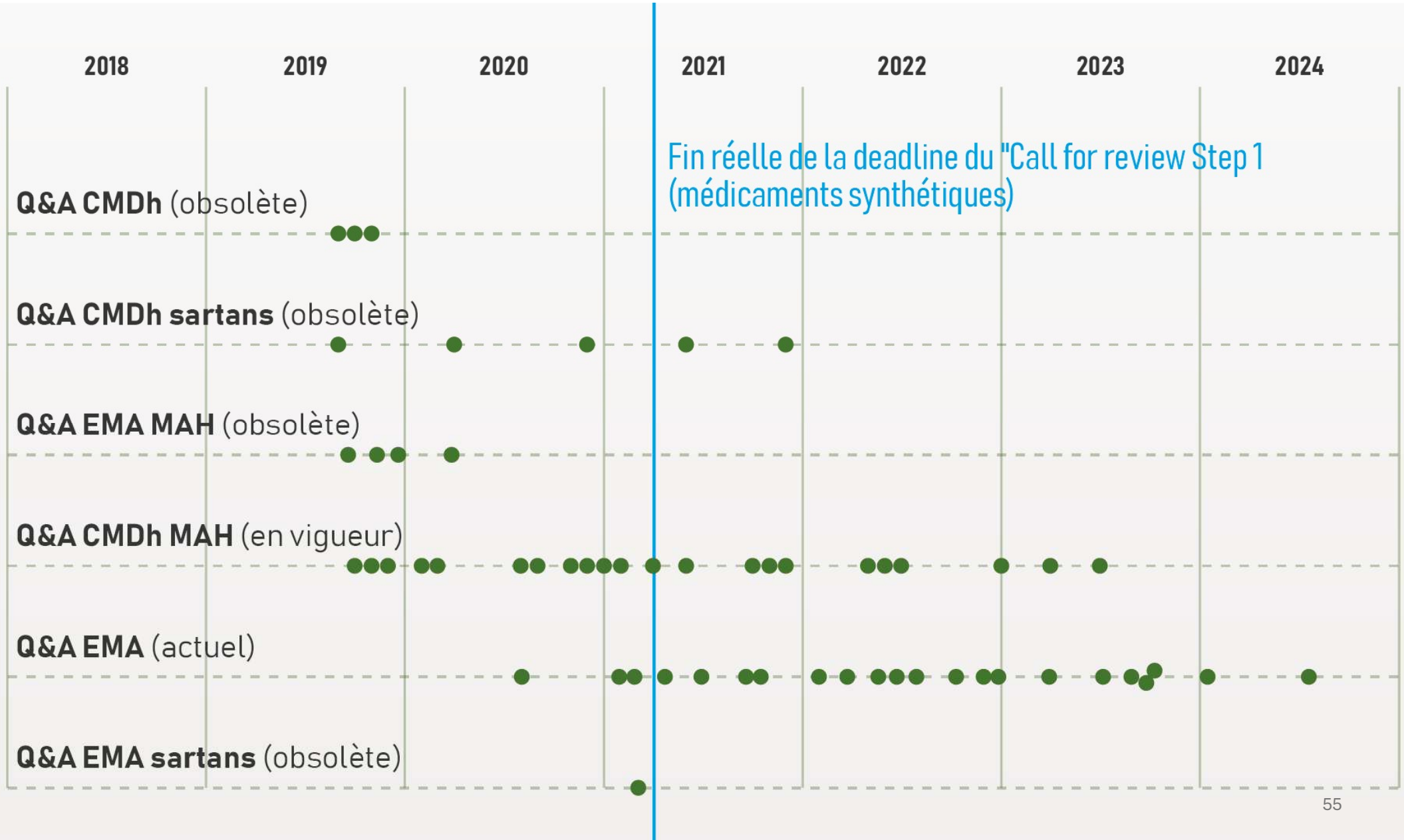


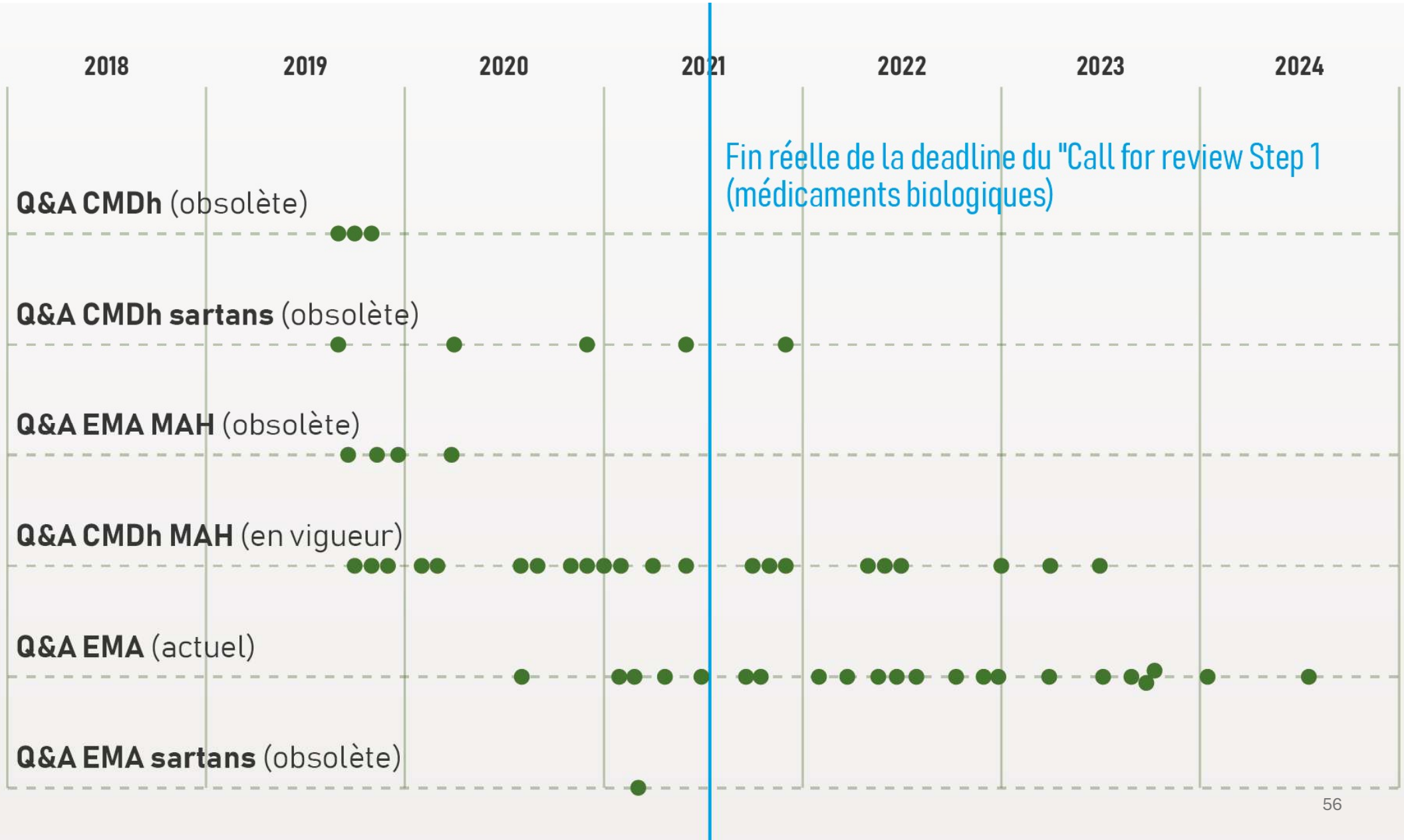


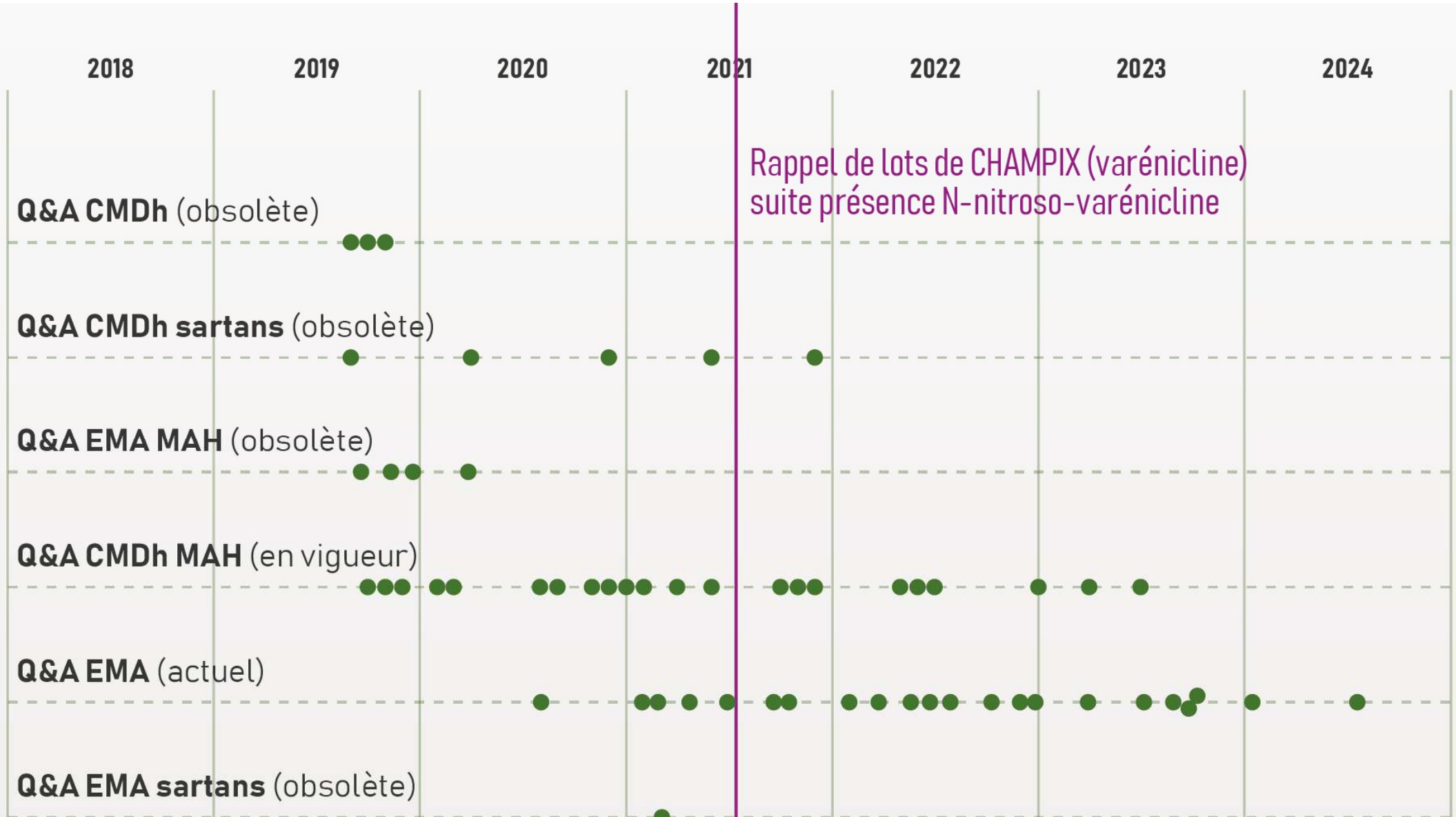


Extension aux plantes (hors homéopathie)

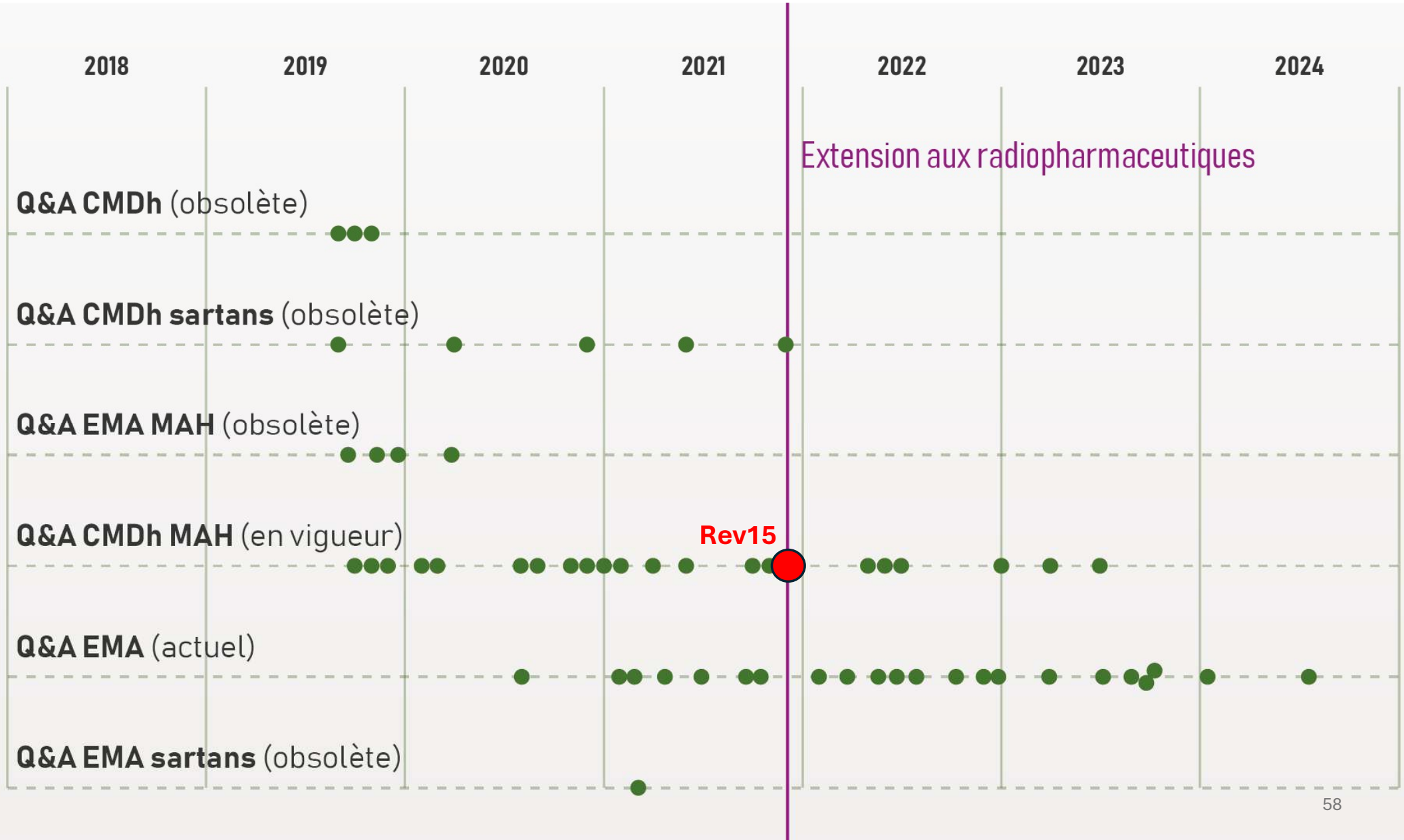
Rev8

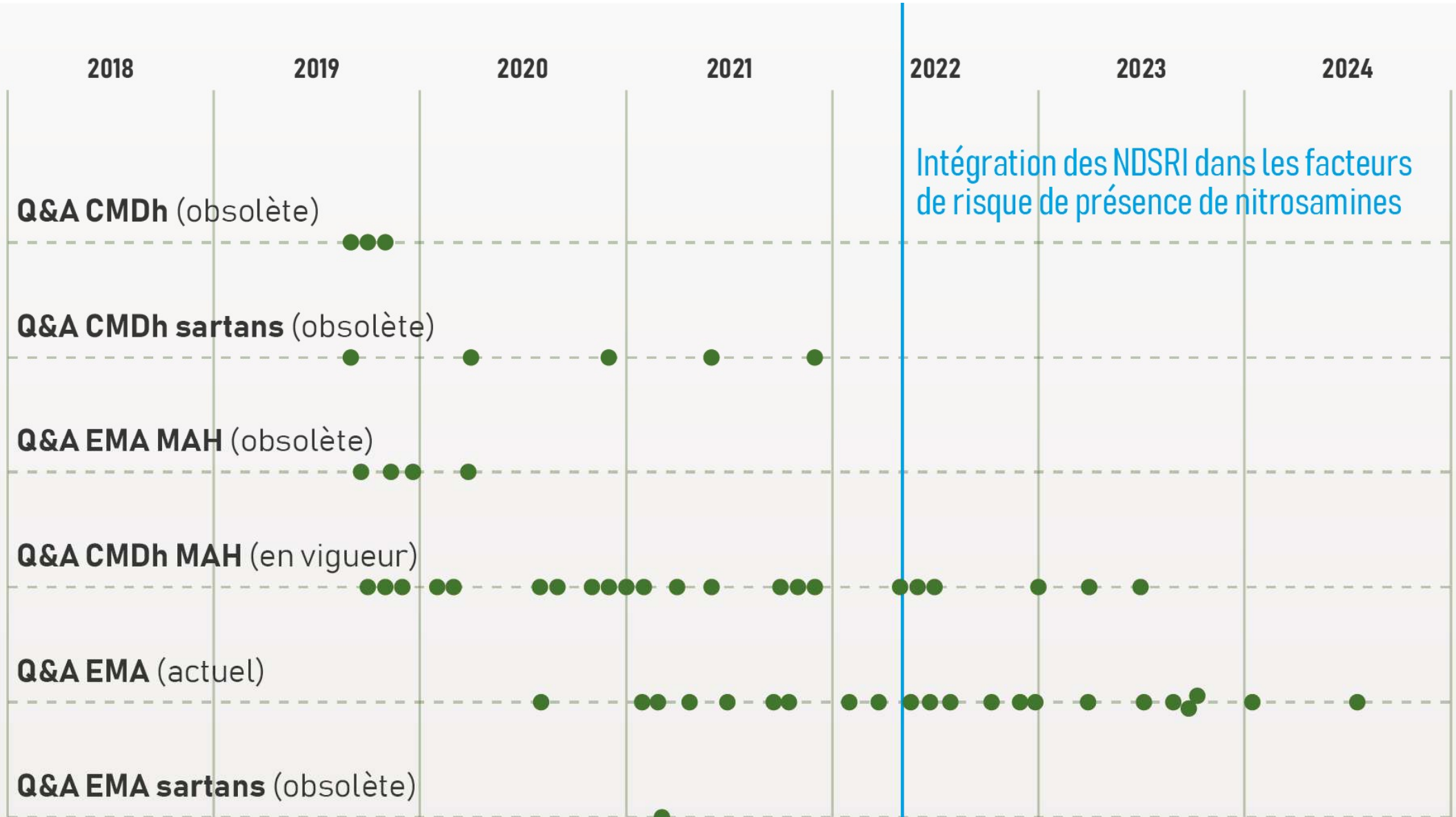




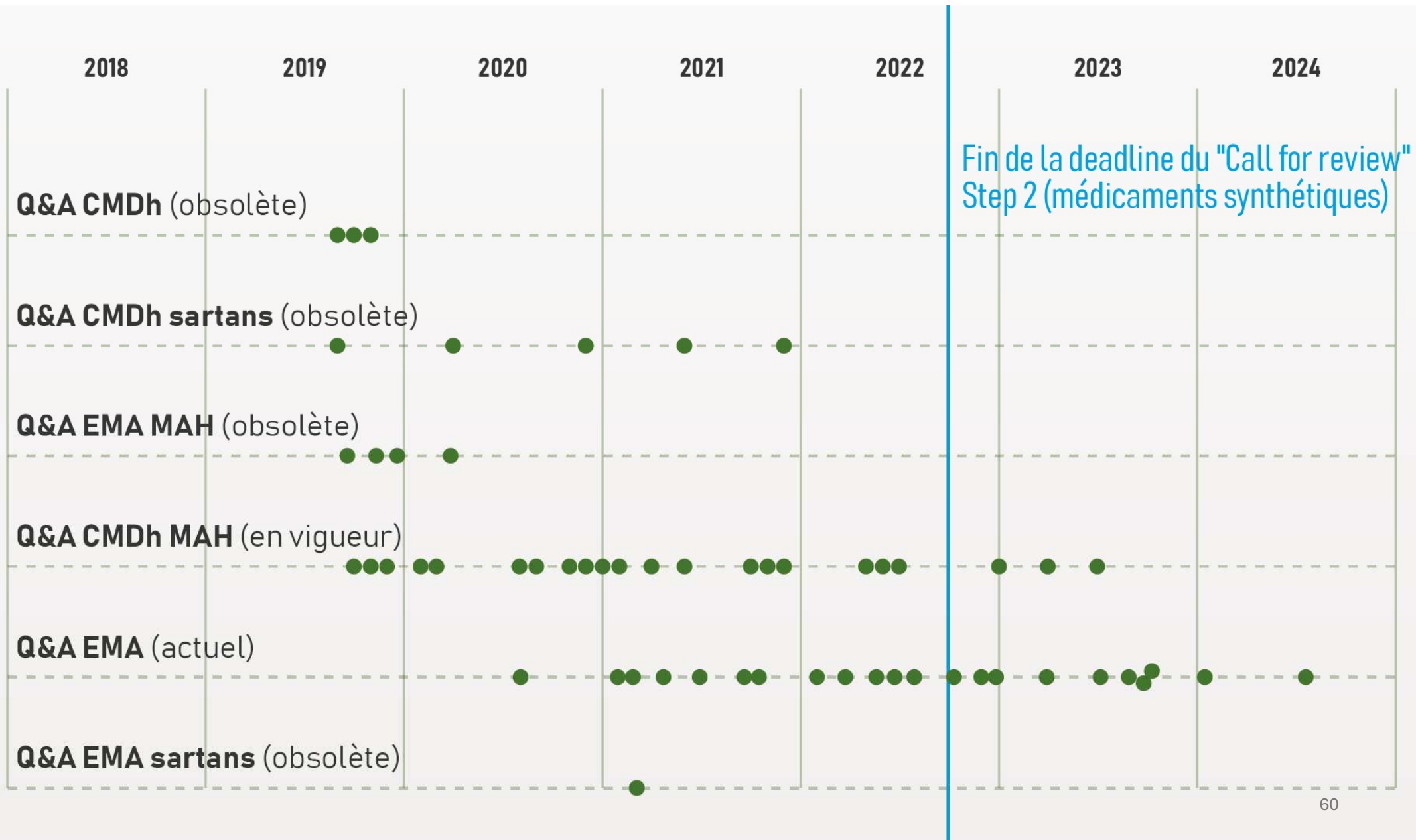


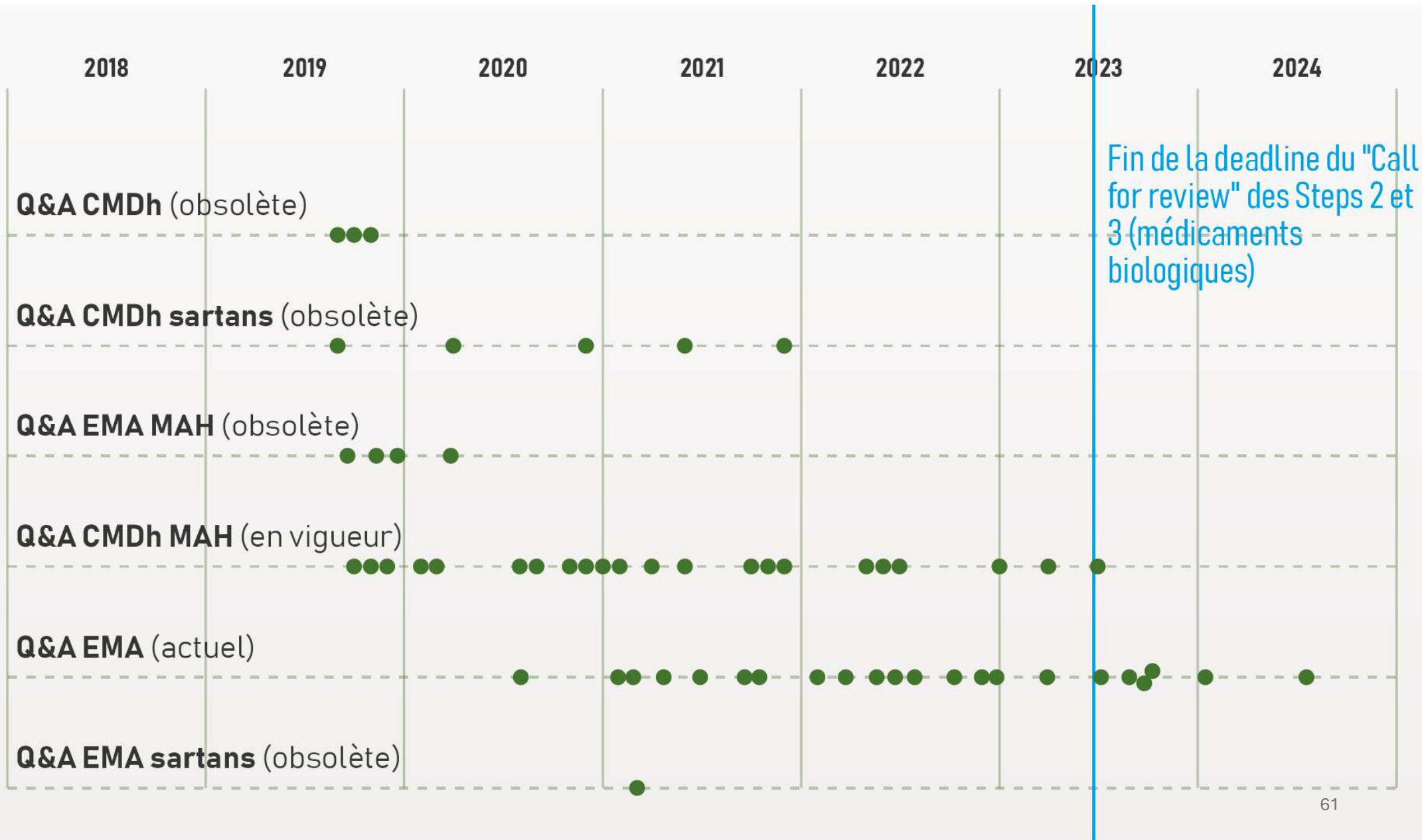
Rappel de lots de CHAMPIX (varénicline)
suite présence N-nitroso-varénicline





Intégration des NDSRI dans les facteurs de risque de présence de nitrosamines







Publication internationale de l'approche CPCA



Fin de la deadline
du "Call for review"
Step-3
(médicaments
synthétiques)

Liste textes EU




Textes de référence au quotidien

- ❖ « **Q&A EMA** » = EMA (CMDh) - *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* - EMA/409815/2020 **Rev.21 (Q&A technico-réglementaire de référence)**
 - Appendix 1 - Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines (EMA/393815/2024/**Rev. 6** de septembre 2024)
 - Appendix 2 - Carcinogenic Potency Categorisation Approach for N-nitrosamines (EMA/451665/2023 d'octobre 2023)
 - Appendix 3 - Enhanced Ames Test Conditions for N-nitrosamines (EMA/120337/2024 de mars 2024)
- ❖ « **Q&A CMDh MAH** » = EMA (CMDh) - *CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines* - CMDh/412/2019 **Rev.21 (Q&A réglementaire destiné aux titulaires d'AMM)**

Liste textes EU



Mais aussi...

- ❖  HMPWG - *Q&A document on the Quality of Homeopathic Medicinal Products - Q&A 14 et 15 portant sur les possibles contaminants nitrosamines (adoption at HMPWG for public consultation : 25-26 June 2024)*

- ❖ EMA (CHMP) - *Assessment report - Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 - Nitrosamine impurities in human medicinal products - Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1490 - EMA/369136/2020 - 25 juin 2020*

- ❖ EMA/HMA - *Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines - EMA/526934/2019 - 23 juin 2020*

Liste textes EU



Les autres textes

- ❖ EMA (CMDh)/HMA - *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* - EMA/425645/2020 - 22 février 2021
- ❖ EMA (CHMP) - *Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC - INN: ranitidine - Procedure number: EMEA/H/A-31/1491* - EMA/599846/2020 Corr. 11 - 17 septembre 2020
- ❖ EMA (CHMP) - *Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC - angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group - Procedure no: EMEA/H/A-31/1471* - EMA/217823/2019 - 14 février 2019

Liste textes UK



Un groupe de travail = MHRA's Nitrosamine Incident Management Team

Pas d'exigence locale spécifique → **Reconnaissance des textes européens**

❖ **Toutefois :**

- En cas de dépassement des *Acceptable intakes* (Appendix 1) ?

Le MHRA procédera à une évaluation nationale afin de déterminer les mesures à prendre sur le marché UK.

- En cas d'éventuelles divergences du MHRA sur les futures évolutions des textes européens?

Les conclusions du MHRA seront directement communiquées aux TAMM concernés via leur page web dédiée.

Liste textes UK



En pratique :

- ❖ Usage des mêmes Annexes (Word et Excel) pour les Step 1 et 2
- ❖ **auxquelles se rajoutent 2 formulaires locaux :**
- [MHRA Nitrosamine Submission - Step 1.xlsx \(live.com\)](#) (Step 1 positive)
- [Summary document](#) (Step 2 positive)

Liste textes Suisse

Reconnaissance des textes européens :

- 
- ❖ Swissmedic - *Requirements for Dealing with Nitrosamine Impurities in Medicinal Products* – 09 Aout 2023

MAIS

- ❖ Swissmedic - **Updated** *Requirements for Dealing with Nitrosamine Impurities in Medicinal Products* – 30 janvier 2024

Divergences avec l'UE (depuis publication Q&A Rev16 et Rev17, introduisant la catégorisation CPCA) → **approche plus stricte** sur les Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRI) :

Approche LTL (Less Than Lifetime) tolérée **pendant 3 ans** mais avec l'établissement d'une **limite provisoire (Interim limit) par défaut de 6,7xAI** quelle que soit la durée du traitement

Second “call for review” :

- 31/01/2024 : Catégorisation CPCA de l'ensemble des NO-API
- 30/09/2024 : Analyse par une méthode validée des NO-API de catégorie CPCA 1 et 2

Liste textes Suisse



Documents opérationnels suite à la publication du 30 janvier 2024 :

- ❖ Webinar : Swissmedic - Online Information Event_Nitrosamines_20.09.2023_Presentation du 20 septembre 2023
- ❖ Swissmedic - Online Information Event on Nitrosamines_Q&A_rev1 du 31 October 2023 - révisé le 30 janvier 2024
- ❖ [Swissmedic - Template - CPCA assignment of NDSRIs – 31/10/2023](#) à soumettre via e-mail to market.surveillance@swissmedic.ch

SWISSmedic → → → → → → → → → → →CPCA-assignment-of-NDSRIs

MAH:.....

API-name ¹	Drug-product-name ²	MA-number ³	Secondary-amine-present-in-API ⁴	NDSRI(s):-Chemical-structure, IUPAC-name, CAS-number (if available) ^{2, 3}	CPCA-classification-of-NDSRI(s) ³	Reference-for-CPCA-classification ^{3, 4}	Analytical-Results-in- ⁴ DP-(ng/d)-(if-available) ³	Remark ⁵
.....	<input type="checkbox"/> Yes -> go to next column
.....	<input type="checkbox"/> No
.....	<input type="checkbox"/> Yes -> go to next column

70

Liste textes USA



Textes de référence

- ❖ US FDA - *Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs - **Guidance for Industry*** – septembre 2024 - **Revision 2**
- ❖ US FDA - *Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs) - **Guidance for Industry*** - août 2023
- ~~❖ US FDA - **Updated Information** | *Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs) - **Guidance for Industry***~~

Remplacé par une [page web dédiée](#) de la CDER (Center for Drug Evaluation and Research) - Nitrosamine Impurity Acceptable Intake Limits

Liste textes USA



Informations de la CDER mises à jour très régulièrement !!!

Contenu de cette page web :

- ❖ Table 1: **FDA Recommended AI Limits for Certain Hypothetical NDSRIs and Other Identified Nitrosamine Impurities, Based on the predicted Carcinogenic Potency Categorization Approach** (dernière m à j du 20 novembre 2024)
- ❖ Table 2: **FDA Recommended AI Limits for Certain Nitrosamine Impurities, Based on Compound-Specific Carcinogenicity and Mutagenicity Data or Read-Across Analysis from a Surrogate** (dernière m à j du 7 octobre 2024)
- ❖ Table 3: Recommended **Interim AI Limits** for Certain Nitrosamine Impurities for Approved or Currently Marketed Products (dernière m à j du 31 octobre 2024) → y sont indiquées les dates auxquelles la FDA a l'intention de réévaluer ces limites provisoires
- ❖ Table 4: Recommended Implementation **Timelines** (dernière m à j du 4 septembre 2024)
- ❖ Table 5: Recommended **Analytical Testing Methods** (dernière m à j du 1er octobre 2024)



« Recommended Implementation Timelines » correspond à notre « call for review »

Prochaine échéance (\pm Step 3) au 1er aout 2025

Nitrosamine Impurity	Performing Risk Assessment	Confirmatory Testing	Submission of Required Changes
Small Molecule Nitrosamines	March 31, 2021	When a risk is identified	October 1, 2023
NDSRIs	November 1, 2023	When a risk is identified	August 1, 2025

Depuis septembre 2024, la FDA s'éloigne de l'approche ICH

- ❖ un test EAT négatif est non satisfaisant pour justifier une AI de 1500 µg/j → exigence de présenter des données in vivo de mutagénicité.
- ❖ En outre, il est désormais écrit que la FDA reconnaît que ses recommandations diffèrent de celles des autres autorités.

In addition to the enhanced Ames test, the Agency is currently requesting a second in vitro mammalian cell mutation assay and in vitro metabolism data (including human hepatocyte or microsome) to support an AI limit of 1500 ng/day. Negative results in the in vitro mutation tests along with metabolism data are considered supportive. Additional in vivo mutagenicity data may be requested to support AI limits above 1500 ng/day. Specifically, a negative result in an in vivo mutagenicity study may not be supportive of an AI limit equal to the qualification thresholds stated in ICH guidances for industry Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances (June 2008) and Q3B(R2) Impurities in New Drug Products (August 2008). FDA acknowledges that these recommendations may differ from those of other drug regulatory agencies.

Autres textes

Sous-groupe ICH M7 : Risk Assessment and Control of Nitrosamines Impurities

un Addendum à l'ICH M7 actuel semble s'entrevoir

Calendrier :

- Mars 2025: final concept
paper

- Mai 2028 : étape 4
(adoption)

L'aspect AQ (facteurs de
risque, CAPA...) resterait
exclu de cet addendum

ICH M7 EWG Sub-Group Work Plan October 01, 2024

Topic Adoption date: June 2024

Rapporteur: Dr. Krista Dobo, PhRMA

Regulatory Chair: Dr. Alisa Vespa, Health Canada, Canada

Last Face-to-Face Meeting: Not Applicable

1. Key milestones

1.a. Current status of key milestones

Past completion date	Milestone
Jun. 2024	Concept Paper Outline of "3 June 2024"
Jun. 2024	New Topic endorsed by the Assembly on 4 June 2024

1.b. Key Deliverables

Approval Date	Deliverable
Jun. 2024	<u>Stage 1 (2 years or less to reach Steps 1 and 2)</u> Principles for the design and use of in vitro assays (e.g., Ames test) to differentiate mutagenic and non-mutagenic nitrosamines Principles for defining AIs based on Structure Activity Relationships (SAR) (e.g., considering knowledge of structural features of the nitrosamine molecule) Application of less than lifetime (LTL) adjustments to AIs based on exposure, provided that sufficient scientific data is available.
Jun. 2024	<u>Stage 2 (initiate when data and literature available)</u> Principles for the design and use of in vivo mutation studies as follow-up studies to in vitro studies and/or in derivation of AIs Framework for deriving AIs based on read across methods
Jun. 2024	<u>Subsequent to Stage 2</u> A harmonised set of AIs for nitrosamines will be developed by the sub-group following the M7 maintenance process.
Jun. 2024	Development of training materials and examples to address relevant quality principles such as the application of M7 to nitrosamines risk assessment and control, particularly the finished dosage form.
Sep. 2024	Mutual Understanding Presentation Series (Oct -Dec 2024)

1.c. Future anticipated key milestones

Expected future completion date	Milestone
Mar. 2025	Final concept paper
Mar. 2026	Stage 1 Topics Step 1 – Sign off by topic leaders
Mar. 2027	Stage 2 Topics Step 1 – Sign off by topic leaders
Apr. 2027	Stage 1 & 2 Topics Step 2a/b – Endorsement
May. 2027	Step 3 Draft addendum (Stage 1 and 2 topics) released for comment – allow 6 months (end November 2027)
Apr. 2028	Step 3 Discussion of regional consultation comments and editing of draft addendum (Stage 1 and 2 topics)
Apr. 2028	Finalization of Step 3 experts draft addendum and Sign off (ICH Reg Members)
May. 2028	Step 4 – Adoption by ICH Assembly
	Nitrosamine Monograph drafting to start subsequent to Addendum reaching Step 4

2. Timeline for specific tasks


Beginning date	End date	Task / Activity	Details
Oct. 2024	Dec. 2024	Mutual Understanding Presentation Series	Through videoconferences (every other week) EWG will participate in a series of presentations to assure common understanding of most recent science related to nitrosamines.
Jan. 2025	Mar. 2025	Develop/finalize concept paper	EWG will meet 2X/month to develop and finalize the concept paper
Mar. 2025	May. 2025	Begin to develop text and build consensus on draft addendum sections	Based on Final Concept Paper (to be developed by end March)

Autres textes



❖ OMS – WHO - Information Note – *Update on Nitrosamines impurities* - 20 Nov. 2019

❖ OMS - WHO – Working Document – *WHO good manufacturing practices considerations for the prevention and control of nitrosamine contamination in pharmaceutical products* – April 2024 (en draft)

 World Health Organization
12, rue des Capucines • CH-1211 Genève 27 • Suisse • Tél. central: +41 22 791 2111 • Fax central: +41 22 791 3111 • www.who.int

Ref: EMP/RHT/Information Note, Nitrosamine impurities 20 Nov. 2019

WHO Information Note
UPDATE ON NITROSAMINE IMPURITIES

Background
Medicine Regulatory Authorities first became aware of the presence of the nitrosamine impurity, *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), in products containing valsartan in July 2018. Valsartan is an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) and belongs to a family of analogue compounds commonly referred to as the sartans.

Further nitrosamine impurities were subsequently detected in other medicines belonging to the sartan family, including: *N*-nitrosodiethylamine (NDEA), *N*-nitrosodipropylamine (NDIPA), *N*-nitrosoethylpropylamine (NEIPA) and *N*-nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA).

More recently, nitrosamine impurities have been reported in progabazine and ranitidine containing products.^{1,2}

What are nitrosamines?
Nitrosamines, or more correctly *N*-nitrosamines, refer to any molecule containing the nitroso functional group. These molecules are of concern because nitrosamine impurities are probable human carcinogens. Although they are also present in some foods and drinking water supplies, their presence in medicines is nonetheless considered unacceptable.

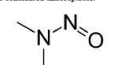


Figure 1: *N*-nitrosodimethylamine (NDMA)

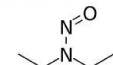


Figure 2: *N*-nitrosodiethylamine (NDEA)

Why are they present?
The formation of nitrosamines is generally only possible when secondary or tertiary amines react with nitrous acid. Nitrous acid itself is unstable but can be formed *in situ* from nitrites (NO₂) under acid conditions.

In the case of the sartan compounds, most contain a tetrazole ring and formation of this tetrazole ring employs the use of sodium azide. Coincidentally the solvents employed either were amines, or contained traces of amines, and this likely afforded the observed NDMA and NDEA. The origins of NDMA courses in batches of ranitidine currently remains unclear.

However, during on-going investigations it was also concluded that the possibility for nitrosamine impurity content was broader than simply the concurrent presence of amines and azides in the synthesis of the active pharmaceutical ingredient (API).³

Evidence suggests that sources of nitrites or amines as unintentional contaminants of starting materials, reagent and solvents – such as dimethylamine in the common solvent dimethyl formamide (DMF) – may also provide circumstances in which nitrosamines may form. The carryover of nitrites or amines from

* * * * *

Organisation mondiale de la Santé • Всемирная организация здравоохранения • Organización Mundial de la Salud

1 DRAFT WORKING DOCUMENT FOR COMMENTS:

2
3 WHO good manufacturing practices
4 considerations for the prevention and
5 control of nitrosamine contamination
6 in pharmaceutical products
7

Please submit your comments through the online platform, PleaseReview™ (<https://who-pleasereview.net/Main/Default.aspx?function=loaddocument&reviewids=244>), if not registered or included in our mailing list, submit your request with full name, email address and organization/affiliation to nsp@who.int. For any technical questions, you may contact Dr Steve Esteves Cordeiro, Technical Officer, Norms and Standards for Pharmaceuticals, Technical Standards and Specifications (estevas@who.int), with a copy to Ms Bezawit Kibret (kibretb@who.int, nsp@who.int). Comments should be submitted through the online platform by 09 June 2024. Please note that only comments received by this deadline will be considered for the preparation of this document.

Our working documents are sent out electronically and uploaded into PleaseReview™. The working documents are also placed on the WHO Medicines website (<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/pharmaceuticals/working-documents-public-consultation>) under the "Working documents in public consultation". If you wish to receive all our draft guidelines, please send your full name, organization / affiliation, and email address to nsp@who.int and your name will be added to our electronic mailing list and review platform.

8
9
10
11 © World Health Organization 2024

12 All rights reserved.
13 This is a draft. The content of this document is not final, and the text may be subject to revisions before publication. The
14 document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced, transmitted, distributed, translated or adapted, in part or in
15 whole, in any form or by any means without the permission of the World Health Organization
16

17
18 Please send any request for permission to: Ms Bezawit Kibret, Norms and Standards for Pharmaceuticals, Technical Standards and
19 Specifications, Department of Health Products Policy and Standards, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27,
20 Switzerland, email: kibretb@who.int.

21
22 The designations employed and the presentation of the material in this draft do not imply the expression of any opinion
23 whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of
24 its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate
25 border lines for which there may not yet be full agreement.

26
27 The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or
28 recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and
29 omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

30
31 All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this draft.
32 However, the printed material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility
33 for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for
34 damages arising from its use. This draft does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health
35 Organization.
36

Ecart entre les territoires

Malgré leurs efforts constants pour partager les informations à leur disposition (réseaux internationaux entre autorités partenaires), des écarts peuvent apparaître et subsister.

Substance active	N-nitrosamine	Catégorie CPCA	AI (ng/j) EMA	AI (ng/j) FDA	AI (ng/j) Health Canada
Atomoxetine	N-nitroso-atomoxetine	NA/1	100	26,5 (100 depuis le 12/2023)	100
Citalopram	N-nitroso-desmethyl citalopram	NA/1	Not specify (100 depuis 07/2024)	26,5 Plus stricte	18 (100 depuis 07/2024)
Orphenadrine	N-nitroso-N-desmethyl orphenadrine (NMOA)	1	18	26,5 Moins stricte	18

Harmonisé !

Ecart entre les territoires



- ❖ Pensez à bien consulter l'ensemble des bases publiques à votre disposition (à minima [EMA Appendix 1](#), [FDA CDER tables](#) ou [Health Canada data base](#))
- ❖ Favoriser la protection des patients en choisissant les limites les plus restrictives 😊

Q&A EMA - Introduction

- ❖ Objectifs/fonctions du texte :
 - Texte principal/chapeau : définit le cadre et l'ensemble des règles principales
 - Définissait les deadlines de chaque step (1/2/3) du « call for review »
- ❖ Singularités :
 - Applicable immédiatement dès sa publication/révision !
 - Révisé très fréquemment : **26 révisions en 5 ans, soit 1 révision tous les 2,4 mois !**
 - Est passé de 5 pages (2019) à 54 pages (2024) !
 - Mises à jour parfois très importantes
 - Changements fréquents de stratégie : « allers/retours » interdictions/autorisations
 - Gestion documentaire « fluctuante » : nombreux changements de référence, de structure/format...

Q&A EMA - Historique

- ❖ **Version initiale** : 19 septembre 2019
- ❖ **Mars 2020**: bascule du codage documentaire (EMA/CHMP/428592/2019 → EMA/409815/2020) à la suite de l'implémentation de l'article 5(3)
- ❖ **Août 2020** :
 - Extension du scope aux médicaments avec API biologiques
 - Skip testing / Routine testing / omission (selon teneur et cause racine connue ou non)
 - Retrait de l'approche LTL
- ❖ **Mars 2022** : ajout de la notion de NO-API (« Active substance-derived nitrosamines ») dans les facteurs de risque
- ❖ **Décembre 2022** : réintroduction de l'approche LTL sous conditions
- ❖ **Juillet 2023** : ajout de la catégorisation CPCA + publication de 56 AI supplémentaires

Q&A EMA - Contenu

- ❖ Règles générales :
 - Responsabilités des acteurs
 - Processus général à suivre pour les MAH
- ❖ Facteurs de risque à considérer lors de l'évaluation de risque
- ❖ Règles liées aux analyses confirmatoires
- ❖ Liste des AI publiées (Appendix 1)
- ❖ Méthodologie de définition des AI (CPCA) (Appendix 2)
- ❖ Méthodologie acceptée du test d'Ames (Appendix 3)
- ❖ Règles spécifiques aux cas particuliers

Q&A CMDh “MAH”

- ❖ Objectifs/fonctions du texte :
 - Définit les règles du processus réglementaire à suivre pour les MAH, de manière plus détaillée que le Q&A « global »

- ❖ Singularités :
 - A fait l’objet d’un nombre de révisions similaire au Q&A « global »
 - Dispose d’une version « tracked »

Assessment report - Article 5(3)

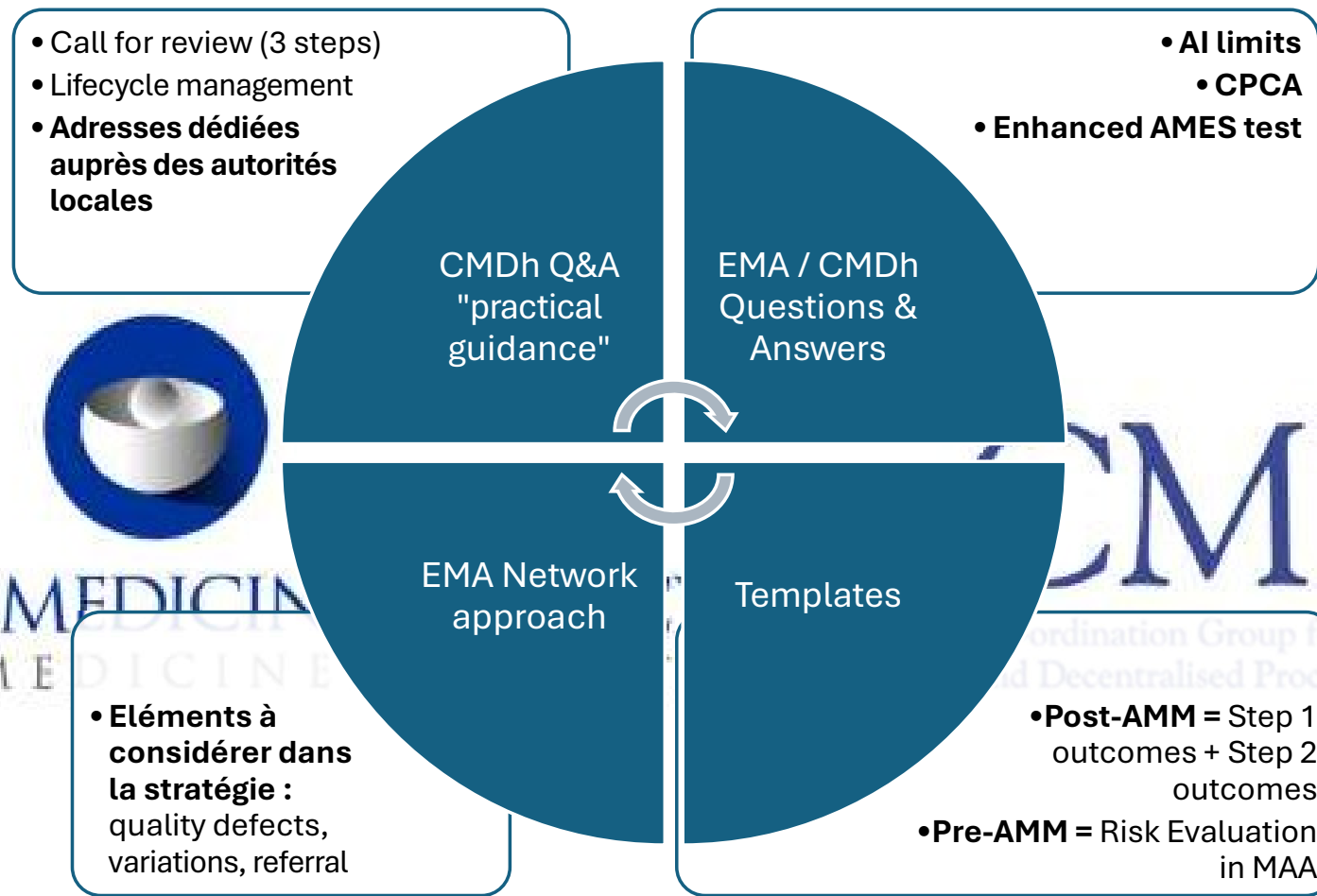
- ❖ Objectifs/fonctions du texte : revue des données scientifiques disponibles supportant :
 - Décisions prises lors de la crise des sartans
 - Règles établies dans la version du Q&A EMA d'août 2020

- ❖ Singularités :
 - Compile et évalue une très grande quantité de données techniques et toxicologiques : bibliographie très conséquente et utile
 - Non mis à jour depuis sa publication en 2020

“Lessons learnt”

- ❖ Objectifs/fonctions du texte :
 - Exercice de transparence sur la gestion de la crise des sartans
 - Etablit la chronologie de la crise des sartans et de sa gestion
 - Justifie les décisions prises
 - Identifie les problématiques rencontrées
 - Définit les axes d’améliorations identifiés

- ❖ Singularités :
 - Non mis à jour depuis sa publication en 2020



Textes Ph.Eur (1)

Avant la « crise sartans », les nitrosamines n'étaient pas contrôlées dans les sartans jusqu'à juin 2019. Toutefois, quelques monographies faisaient mention de limites en nitrosamines, variables et *a priori* sans données toxicologiques.

Par exemple:

- Gliclazide : nitroso-cyclopentapyrrole (imp B), ≤ 2 ppm
- Indapamide : nitroso-méthylindole (imp A), ≤ 5 ppm
- Molsidomine : nitroso-morpholine (imp B), ≤ 3 ppm
- Trolamine (triéthanolamine) : NDELA (imp C), ≤ 24 ppb

La posture de la **Commission européenne de pharmacopée** a été de s'adapter au mieux aux successives décisions des autres autorités européennes pour limiter les dissonances.

Les principes décrits dans **l'ICH(M7)**, incluant une **analyse de risque** de la présence d'impuretés mutagènes et **l'établissement d'une stratégie de contrôle** associée, ont été favorisés.

Approche initialement individuelle (sartans)
→ a évolué pour aboutir après 5 ans à une approche globale

Textes Ph.Eur (2)

07/2019 Ph Eur 10.0 - 1ère révision des 5 monographies portant sur des sartans

❖ Ajout d'une **section PRODUCTION**

- Revue du processus de fabrication afin de ne produire ni de NDMA ni de NDEA
- Période de transition permettant d'apporter les modifications nécessaires au processus de fabrication, au cours de laquelle des limites temporaires strictes s'appliqueront
- Après cette période de transition, les fabricants devront démontrer que leurs produits ne contiennent pas de niveaux quantifiables de ces impuretés (< 0.03 ppm) afin d'exclure leur présence

❖ Ajout des limites temporaires en NDMA et NDEA dans la **section TESTS**

❖ Développement de méthodes analytiques par le European network of Official Medicines Control Laboratories (OMCLs), et mises à disposition sur le site web de l'EDQM

Substance active	N° de monographie individuelle
Valsartan	<i>Ph. Eur. 2423</i>
Losartan potassique	<i>Ph. Eur. 2232</i>
Olmésartan médoxomil	<i>Ph. Eur. 2600</i>
Irbésartan	<i>Ph. Eur. 2465</i>
Candésartan cilexétil	<i>Ph. Eur. 2573</i>

Textes Ph.Eur (3)

10/2020 Ph Eur 10.4 - 2nde révision des monographies sartans

07/2021 Ph Eur 10.6 - 3ème révision des monographies sartans

- ❖ Modification de la section PRODUCTION pour recommander une AR + (si nécessaire) une stratégie pour la détection et le contrôle de ces impuretés
- ❖ Retrait des essais NDMA et NDEA de la section TESTS
- ❖ **1ère publication de la Ph. Eur. 2.5.42 (ex- 2.4.36 dans Pharmeuropa)**
 - Trois méthodes générales (LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS), validées pour la détermination de 7 nitrosamines dans 5 sartans
 - Possibilité d'utiliser la méthode pour d'autres substances actives (après validation)

Textes Ph.Eur (4)

07/2024 Ph Eur 11.3 :

- ❖ 4ème révision des monographies sartans (retrait de la section PRODUCTION)
- ❖ Introduction d'un texte similaire dans les **monographies générales 2034 « Substances pour usage pharmaceutique » et 2619 « Préparations pharmaceutiques »**

➤ le risque est désormais couvert
qu'il y ait ou non une monographie individuelle existante à la Ph Eur

Puis description d'une nouvelle stratégie relative aux Nitrosamines (Salle de presse - janvier 2024)

- ❖ Ajout d'une nitrosamine dans une monographie de principe actif seulement si celle-ci est une impureté de synthèse ou de dégradation, si elle est présente dans plusieurs sources d'API et si une limite a été approuvée par les Autorités.
- ❖ Ne sont pas abordées les nitrosamines provenant de contaminations.
- ❖ Pas de limites de nitrosamines dans les monographies de produits finis.

Impacts CEP (1)

En octobre 2019, l'EDQM annonce à tous les titulaires de CEP que leurs investigations seront à mener sur le même principe que le « Call for review » applicable aux produits finis.

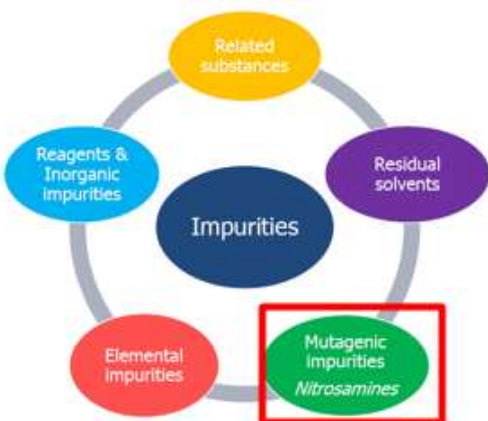
A partir du 1er octobre 2020

La présence potentielle de nitrosamines est désormais systématiquement évaluée par l'EDQM dans le cadre d'une nouvelle demande de CEP, d'un renouvellement de CEP ou lors de toute révision d'un CEP vs la voie de synthèse ou les sources d'approvisionnement.

Des **campagnes de réexamens** ont également été entreprises au fil des actualités.

Ex de la metformine : il a été conclu que la présence de nitrosamines n'est pas liée à la substance active mais au médicament.

Aucune mesure n'a donc été prise vis-à-vis de ces CEP.



Dans le cas où le contrôle des nitrosamines dans la SA s'avère nécessaire, le test est mentionné sur le CEP et la méthode appliquée est versée en annexe.

Les limites sont basées sur les doses acceptables publiées par l'EMA.

Si aucune limite n'est décrite pour les nitrosamines sur le CEP, cela signifie que le risque a été considéré comme nul ou, si un risque a été identifié, que des contrôles appropriés ont été introduits dans le processus de fabrication pour s'assurer que ces impuretés soient absentes dans la SA et que les données justificatives ont bien été fournies à l'EDQM.

Impacts CEP (2)

En pratique

EMA - Questions and Answers (Q&A): [How to use a CEP in the context of a Marketing Authorisation Application \(MAA\) or a Marketing Authorisation Variation \(MAV\) - EMA/CHMP/CVMP/QWP/5/2024](#)

S.3.2. Impurities and S.4.5. Justification of specification

*In view of potential formation of N-nitrosamine impurities in finished products and to allow the MAH/applicants to perform a risk assessment, information on any impurity containing vulnerable amines such as secondary or tertiary amines that may trigger formation of nitrosamine impurities should be available. The MAH/ applicants should request this information from CEP holders irrespective of the controls applied **and even if** these impurities in the active substance are present below ICH Q3A identification threshold.*

4.1.1 Is it possible to use active substance batches covered by a superseded CEP ?

An example can be a new specification for nitrosamines on the revised CEP in line with the official acceptable intake (AI) in EU and batches that are tested compliant herewith. Use of AS batches covered by a superseded version of a CEP should be documented in the PQS of medicinal product manufacturer and carried out under the responsibility of the qualified person.



Introduction d'un Chapitre Général Nitrosamines <1469> dans l'USP-NF en décembre 2021 :

❖ **Chapitre informatif seulement**

❖ **Description de son contenu :**

- Sources potentielles
- Mécanismes de formation
- Stratégie de contrôle
- Calcul des limites (mais pas de limites)
- Procédures analytiques et performance (considérations et exigences applicables, préparation des échantillons)

❖ **Principes pour introduire (ou pas) des tests de nitrosamines dans les monographies de Principes Actifs ou de Produits Finis encore en discussion**

- Mise en place d'un contrôle, avec méthode et limite ?
- Contrôle systématique, obligatoire ou pas ?
- Sur quelle(s) nitrosamine(s) ?
- Groupes de travail mis en place = USP NITROSAMINE IMPURITIES JOINT SUBCOMMITTEE (JSC)

❖ **Pas de décision claire pour l'instant**

AUTRES PHARMACOPÉES



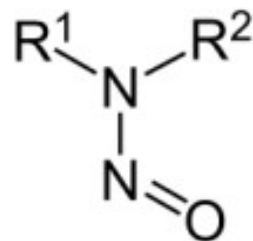
❖ **BP, ChP, JP, Ph Int notamment**

Rien pour l'instant



Partie IV

Chimie relative à la formation des nitrosamines

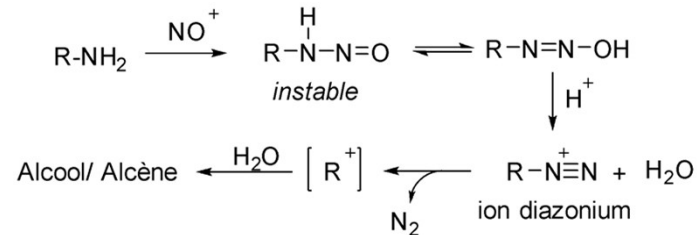


Vulnérabilité des amines

MOINS VULNÉRABLE

Amine primaire

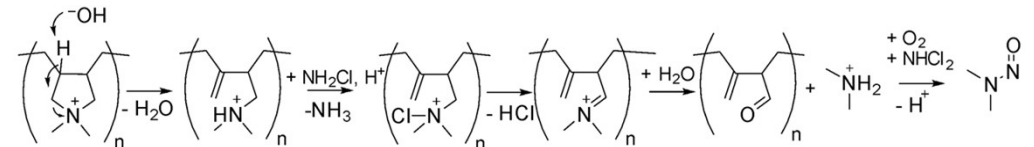
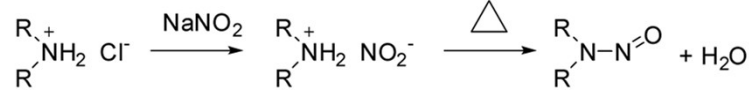
- Amines primaires :



Absence de risque

Amine quaternaire et sel d'ammonium

- Amines quaternaires / Sel d'ammonium :

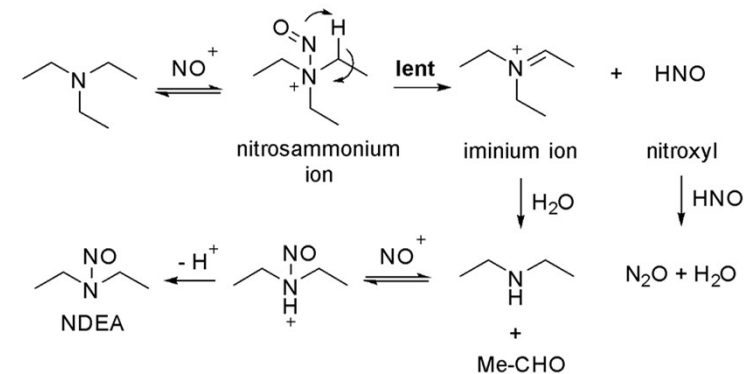


Environ. Sci. Technol. 2009, 43, 5, 1360–1366 ; Environ. Sci. Technol. 2010, 44, 1224–1231

Amine tertiaire

- Amines tertiaires aliphatiques ou trialkylamines :

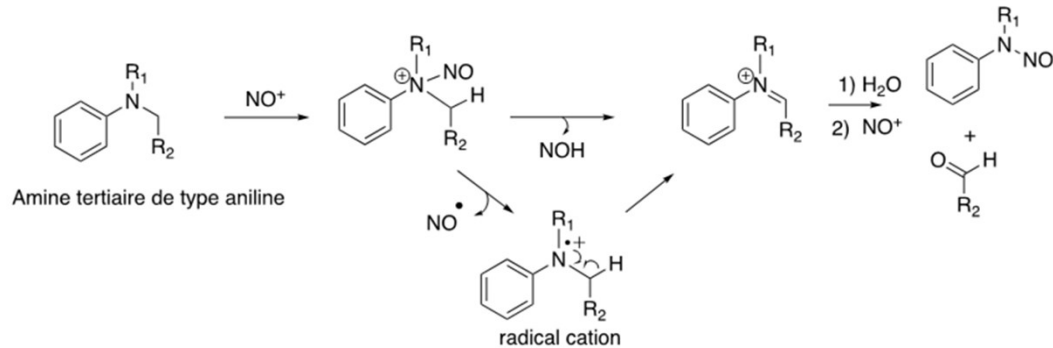
- nécessite une étape de déalkylation (étape lente)
- 2 équivalents de NO⁺ nécessaire



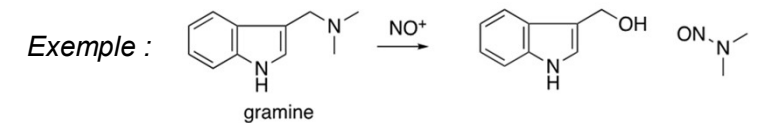
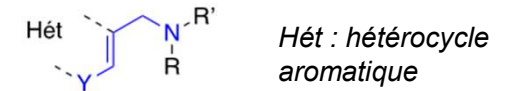
Vulnérabilité des amines

Amine tertiaire

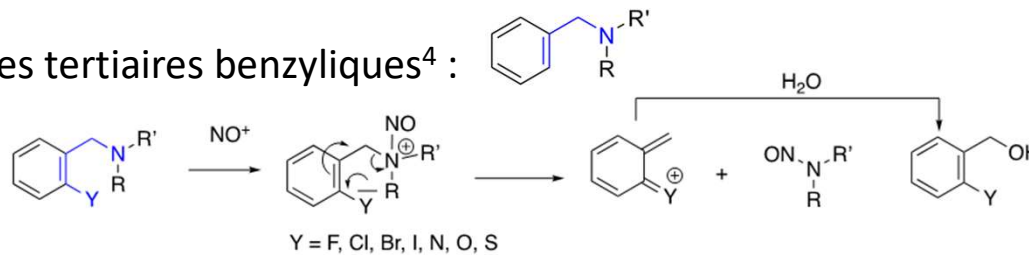
- Amines tertiaires dérivées de l'aniline¹ :



- Amines tertiaires portant un hétérocycle aromatique (pyrrole, indole, etc ...) ^{2,3} :

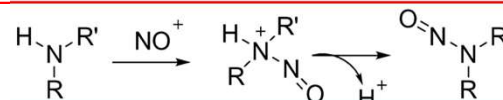


- Amines tertiaires benzyliques⁴ :



1- *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 1097–1108
 2- *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4271–4274 ;
 3- *J. Agric. Food Chem.* 1985, 33, 4, 699–705
 4- *AAPS PharmSciTech* 2011, 12, 1248–1263

- Amines secondaires :



avec un **risque maximal** pour les amines avec **faible basicité**

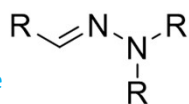
Amine II

Autres composés pouvant former des nitrosamines

Oxydation des hydrazones, hydrazides et hydrazines

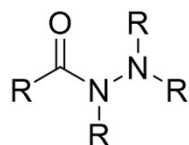
Hydrazone type

Rifampicine, Nitrofurantoïne, Cinoxacine



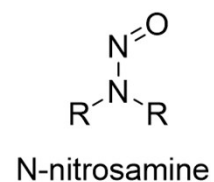
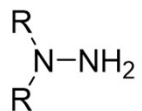
Hydrazide type

Indapamide, Atazanavir

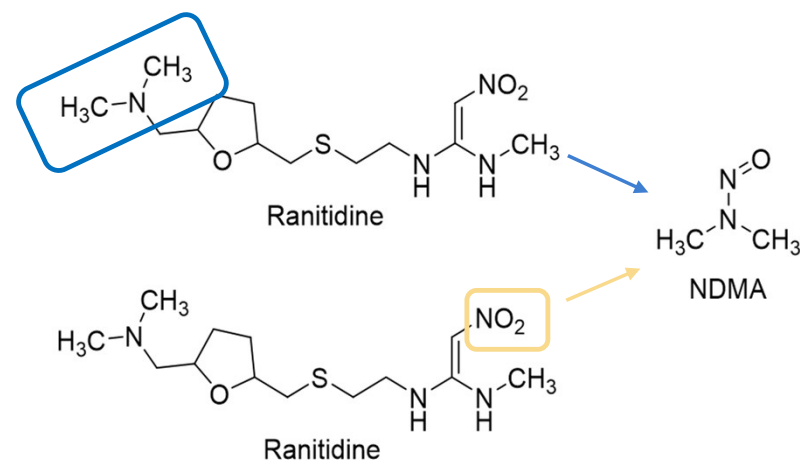


Hydrazine type

Phenoxypropazine, Metanazine



« Autodégradation » de la Ranitidine



Agents nitrosants

Entité chimique capable de déclencher une réaction de nitrosation c'est-à-dire d'introduire un groupement nitroso (N=O) sur une molécule

Cinq principaux agents de nitrosation réactifs

<p>Ions nitrosonium</p>	<p>Halogénures de nitrosyle et dérivés</p>	<p>Nitrites d'alkyle</p>	<p>Trioxyde de diazote</p>	<p>Tétraoxyde de diazote</p>
<p>$[N\equiv O]^{\oplus}$</p>	<p>$O=N-X$ X = Cl, Br, I, SCN</p>	<p>$O=N-O-R$ R = alkyl</p>	<p>N_2O_3</p>	<p>N_2O_4</p>

Lopez-Rodriguez et al. Org. Process Res. Dev. 24 (2020), 1558–1585

Agents nitrosants

***Ces agents nitrosants proviennent de précurseurs de nature variée
Ils peuvent être classés selon la nature du réactif dont le groupe NO est dérivé***

Sels et esters de nitrite	Halogénures de nitrosyle et sels de nitrosonium	Oxydes d'azote	Composés nitrés organiques	Autres
$\text{O}=\text{N}-\text{O}^- \text{Na}^+$ $\text{O}=\text{N}-\text{O}-\text{R}$	$\text{O}=\text{N}-\text{X}$ $[\text{N}\equiv\text{O}]^+ \text{X}^-$	$\text{NO} \quad \text{N}_2\text{O}_3$ $\text{NO}_2 \quad \text{N}_2\text{O}_4$	$\text{C}(\text{NO}_2)_4 \quad \text{CCl}_3\text{NO}_2$ $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 \quad \text{CH}_3\text{NO}_2$	$\begin{array}{c} \text{O}_3\text{S}^- \\ \\ \text{N}-\text{O}^\bullet \\ \\ \text{O}_3\text{S}^- \end{array}$ $\text{N}_2\text{O}_3^{2-} \quad \text{O}=\text{N}-\text{O}-\text{O}^-$

Lopez-Rodriguez et al. Org. Dev. 24 (2020), 1558–1585

Remarque : Les nitrates (NO_3^-) eux-mêmes ne sont pas des agents nitrosants. Cependant sous certaines conditions, ils peuvent être réduits en nitrites (NO_2^-) qui sont des précurseurs d'agents nitrosants.

Exemples d'agents nitrosants dans les produits pharmaceutiques

Sources potentielles d'agents nitrosants	Exemples
Réactifs	Acide nitreux Nitrite de sodium Nitrites d'alkyle
Contaminants (réactifs et solvants)	Nitrites dans l'azoture de sodium Sels de nitrate
Sous-produits	Acide nitrique dans des conditions réductrices (-> HNO ₂) Hydroxylamine dans des conditions oxydantes (-> NO ₂ ⁻)
Impuretés dans l'eau et les excipients	Chloramine, nitrites
Opérations / Process	NOx provenant de l'air et du chauffage pendant le séchage en lit d'air fluidisé Purification sur charbon actif (fixation de l'azote de l'air et formation d'espèces réactives de l'azote, telles que acide nitreux et hydroxylamine)

Conditions favorisantes : cas général*

Plusieurs facteurs sont connus pour influencer la cinétique de formation des nitrosamines

Traces de NO_x
Traces d'amines vulnérables
pH très acide ou très basique**
T° faible
Process : granulation sèche
Forme pharmaceutique : solide

Présence de NO_x
Forte concentration en amines vulnérables
pH intermédiaire
T° ± élevée
Process : granulation humide
Forme pharmaceutique : solide

Forte concentration en NO_x
Présence d'amines vulnérables
pH 3 - 4
T° élevée
Process : en solution
Forme pharmaceutique : semi-solide ou liquide



Risque croissant de formation de N-nitrosamines

***A pH très acide : les nitrites sont activés mais l'amine protonée est moins réactive
A pH très basique : l'amine est réactive mais les nitrites sont inertes*

**Les conditions favorisantes décrites relèvent d'un constat général, des cas particuliers existent (exemple : Ranitidine, risque plus élevé pour la forme pharmaceutique solide)*

Inhibiteurs de nitrosation

Acide ascorbique (vit. C)

Citrate de sodium

Glutathione

Sorbate de potassium

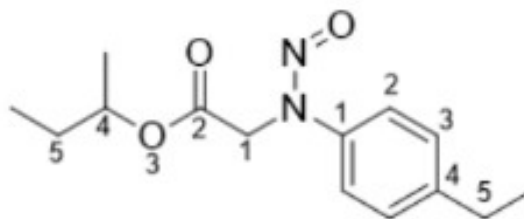
Tocophérol (vit. E)

Gallate de propyle

Certains acides aminés
(ex. Cys, Gly, Arg, Lys...)

Partie V

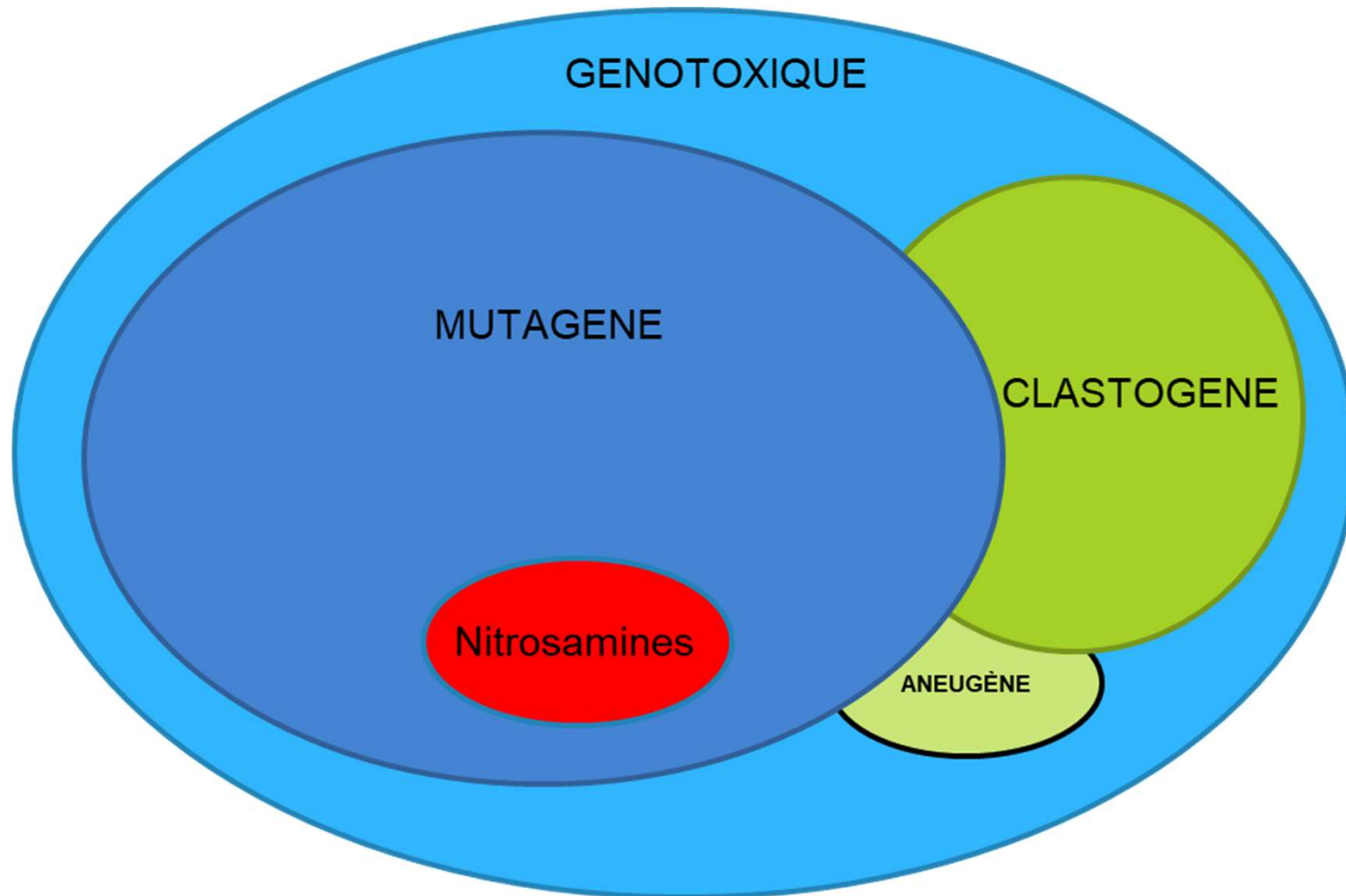
Considérations toxicologiques relatives aux nitrosamines



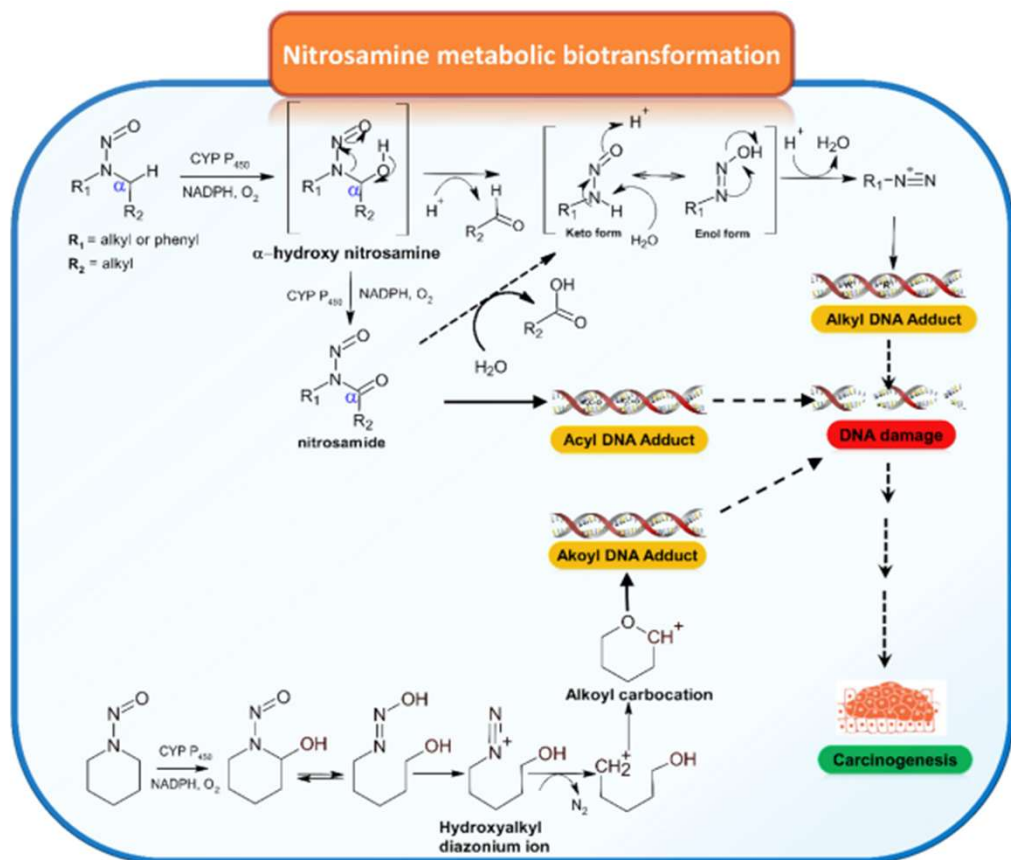
Définitions - Génotoxicité & Mutagénicité

- ❖ *La génotoxicité* est la propriété de certains agents de déclencher des erreurs dans le matériel génétique lors de la division cellulaire
 - Un agent génotoxique est mutagène et/ou clastogène et/ou aneugène
- ❖ *La mutagénicité* est la propriété de certains toxiques (agents mutagènes) à induire une mutation : changement permanent observable à l'intérieur d'un gène unique ou perturbation dans la séquence du code génétique.
- ❖ Les *substances réactives avec l'ADN* peuvent directement causer des dommages à l'ADN à niveau faible, entraînant des mutations et donc potentiellement le cancer. Ce sont des carcinogènes mutagènes habituellement mis en évidence par un test de mutation bactérienne inverse (ICH M7)

Définitions - Génotoxicité & Mutagenicité



Cas des N-nitrosamines



Saudi Pharmaceutical Journal 31 (2023) 295–311

Mécanisme d'activation métabolique:
 Activation par hydroxylation en position α du N-nitroso par les enzymes du cytochrome P450

à noter!

- ❖ L'hydrogène en position α du N-nitroso est un critère clé au déclenchement de la bioactivation entraînant l'effet mutagène carcinogène
- ❖ L'environnement structural autour du N-nitroso impacte la stabilité du diazonium et donc le pouvoir carcinogène

Tests toxicologiques

❖ Types de tests:

- **In silico : prédiction via logiciel (QSAR)**
 - Simple, très rapide, peu coûteux (fiabilité ?)
- **In vitro : test en laboratoire (ex, Ames)**
 - Assez simple, rapide, assez peu coûteux, assez fiable
- **In vivo : test sur animal (ex, mutation TGR)**
 - Lourd, coûteux, fiable

Définitions

❖ **AI (Acceptable Intake / Dose Acceptable):**

- *An intake level that poses negligible cancer risk, or for serious/life-threatening indications where risk and benefit are appropriately balanced (ICH M7)*
- Quantité (en masse) maximale admissible, habituellement pour un jour, calculée pour un produit donné à partir de données de toxicité, notamment TD50 (dose donnant 50% d'incidence de tumeurs chez l'animal)
- Unité = ng/jour

Définitions

❖ **PDE (*Permitted Daily Exposure* / Exposition Journalière Admissible):**

- *Maximum acceptable intake of impurity in pharmaceutical products per day (Q3C/Q3D)*
- Quantité (en masse) maximale admissible, habituellement pour un jour, calculée pour un produit donné à partir de données de toxicité, notamment NOEL ou NOAEL (comparable à l'AI)
- Formule de calcul : $PDE = NO(A)EL \times Masse / (F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5)$
Où F1/F2/F3/F4/F5 sont des facteurs d'ajustement liés à l'incertitude venant de l'extrapolation animaux/humains, nature et durée des études, etc...
- Unité = ng/jour

Définitions

❖ AI vs PDE

AI	PDE
<ul style="list-style-type: none"> - Dose admissible journalière associée à un risque de cancer négligeable - Dose basée sur le pouvoir carcinogène d'une substance ⇒ Donnée de départ = TD50 - S'applique à toutes les voies d'administration 	<ul style="list-style-type: none"> - Dose admissible journalière associée à un risque de toxicité (par ex. altération de la morphologie, de la croissance, du développement ou de la durée de vie) négligeable - Dose basée sur la toxicité d'une substance ⇒ Donnée de départ = NO(A)EL - Spécifique à une voie d'administration

Définitions

❖ **AL (Acceptable Limit / Limite Acceptable)**

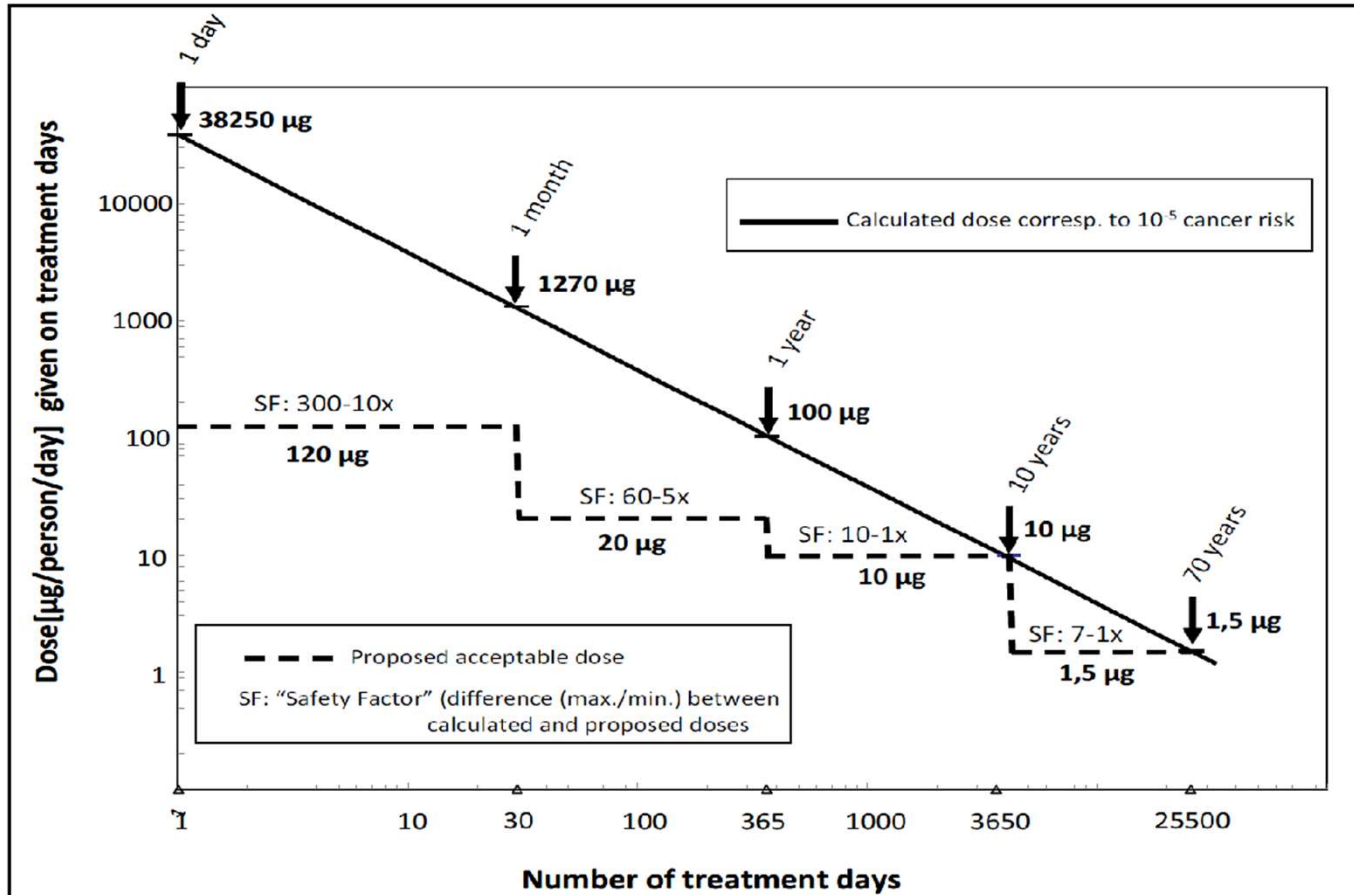
- *Maximum acceptable concentration of an impurity in a drug substance or drug product derived from the acceptable intake and the daily dose of the drug (M7)*
- Transcription de l'AI en teneur maximale admissible, tenant compte de la dose maximale quotidienne : $AL = AI / D$ (dose quotidienne)
- Unité = ng/g (ppb)

Définitions

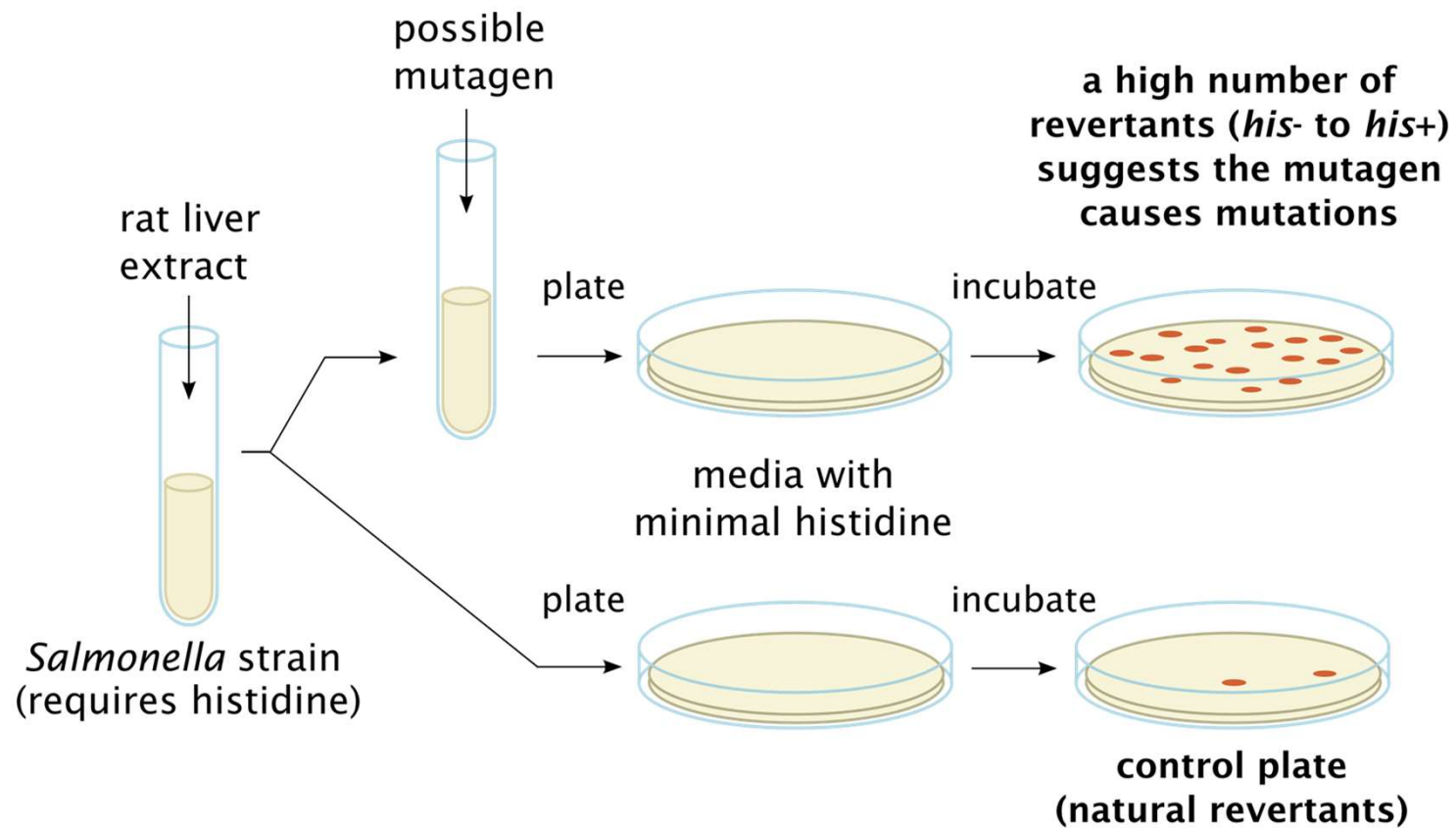
❖ **TTC (Threshold of Toxicological Concern / Seuil de Préoccupation Toxicologique):**

- *Acceptable intake for any unstudied chemical that poses a negligible risk of carcinogenicity or other toxic effects (M7)*
- Quantité (en masse) maximale admissible, pour un jour, établie pour tout produit pour lequel on ne dispose pas de données de toxicité, et calculée de manière conservatrice à partir d'un ensemble de produits
- Egale à 1,5 µg / jour (pour une durée de traitement > 10 ans)

❖ TTC vs. durée de traitement (ICH M7)



Test d'Ames - principe

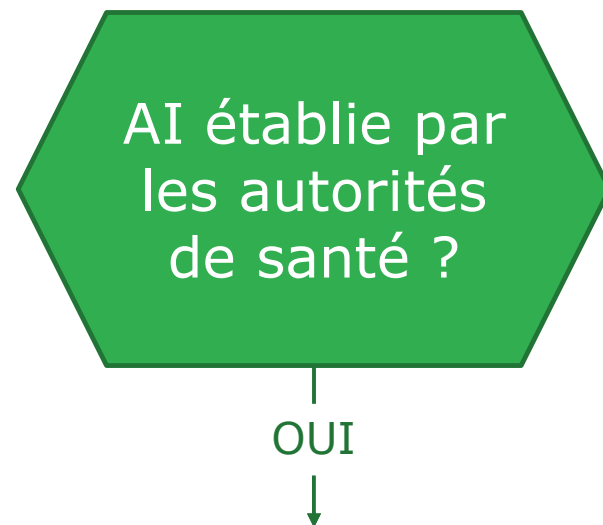


Test d'Ames amélioré (EAT)

❖ Test d'Ames amélioré (EAT)

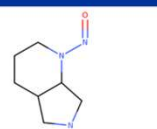
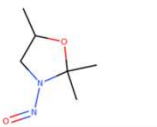
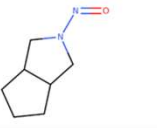
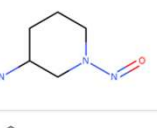
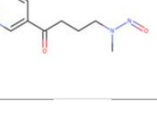
- *Enhanced Ames Test Conditions for N-Nitrosamines (EAT), EMA Appendix 3*
- Test d'Ames classique, adapté aux nitrosamines
- 5 souches / pré-incubation / différentes fractions S9 / 2 contrôles positifs (NDMA, NDSRI, ...)
- Conditions BPL

Quelle limite pour une nitrosamine ?

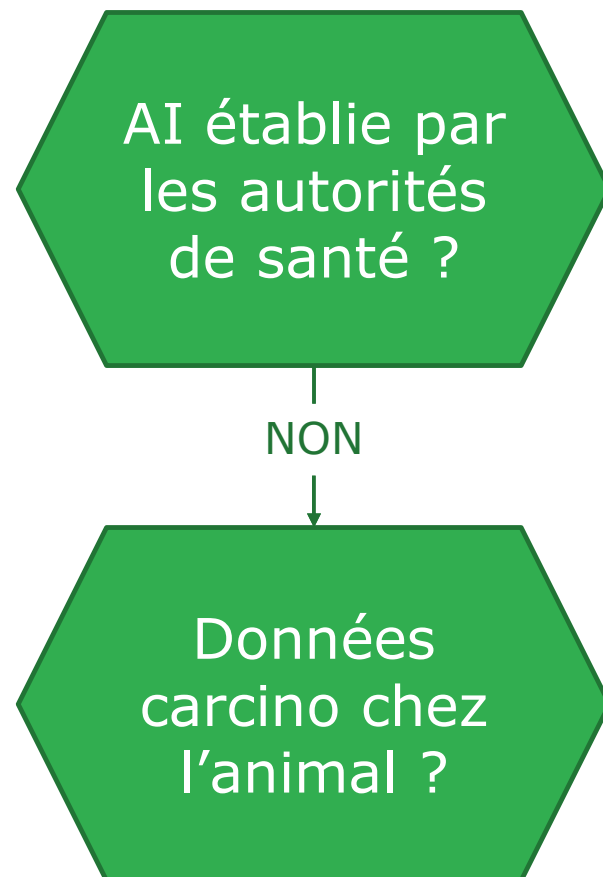


- ❖ Utiliser l'AI établie par les autorités de santé
- ❖ Différentes listes d'AI disponibles (EMA, FDA, Health Canada...)

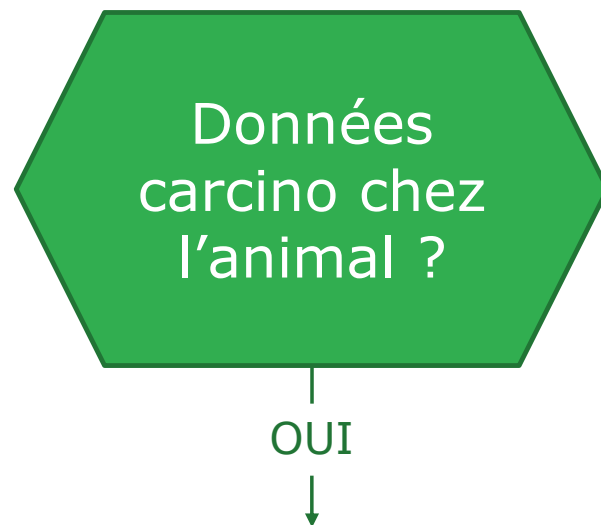
Quelle limite pour une nitrosamine ?

Structure	Name	IUPAC name	SMILES	CAS RN	Synonym	Source	CPCA Category	AI (ng/day)	Note	Publication date
	1-nitroso-pyrrolpiperidine	(4aS,7aS)-1-Nitrosooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridine	<chem>C12N(CCCC1CNC2)N=O</chem>	NA		Moxifloxacin	4	1500		01/07/2023
	2,2,5-trimethyl-3-nitroso-1,3-oxazolidine	2,2,5-trimethyl-3-nitroso-1,3-oxazolidine	<chem>C1(OC(CN1N=O)C(C)C</chem>	77400-46-5	TMNO	Cyanocobalamin	4	1500		15/02/2024 (new)
	2-nitroso-octahydrocyclopenta(c)pyrrole	2-nitroso-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-cyclopenta[c]pyrrole	<chem>C1CC2CN(CC2C1)N=O</chem>	54786-86-6		Gliclazide		1700	Limit derived using structure-activity-relationship (SAR)/read-across approach using the TD50 of NPYR as point of departure.	01/07/2023
	3-amino-N-nitrosopiperidine	1-nitrosopiperidin-3-amine	<chem>C1CC(CN(C1)N=O)N</chem>	2819242-71-0		Alogliptin	3	400		01/09/2023
	4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	N-methyl-N-(4-oxo-4-pyridin-3-ylbutyl)nitrous amide	<chem>CN(CCCC(=O)C1=CN=CC=C1)N=O</chem>	64091-91-4	NNK			100	Limit based on the most sensitive TD50 derived from the most robust TD50 dataset from carcinogenic potency database (CPDB) or Lhasa Carcinogenicity Database	01/07/2023

Quelle limite pour une nitrosamine ?



Quelle limite pour une nitrosamine ?



- ❖ Calculer une TD50 sur la base des données sur la carcinogénicité chez l'animal
- ❖ Déterminer une AI à partir de la TD50 calculée

Quelle limite pour une nitrosamine ?

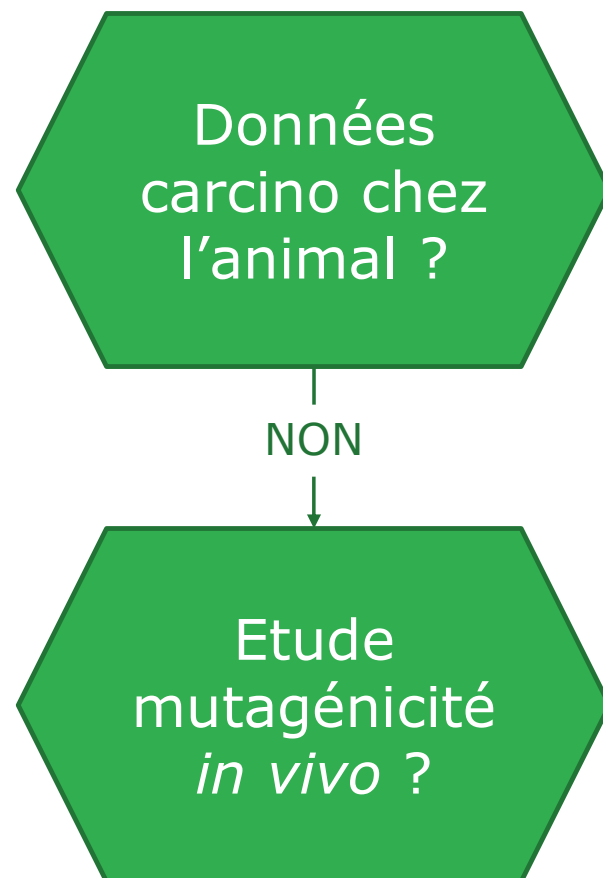
- ❖ TD50 (dose toxique médiane): dose à laquelle la toxicité survient dans 50 % des cas
- ❖ AI correspond à l'extrapolation linéaire de la TD50

$$AI(\mu\text{g}/\text{jour}) = \frac{\text{TD50} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}) \times 50 \text{ kg}}{50000}$$

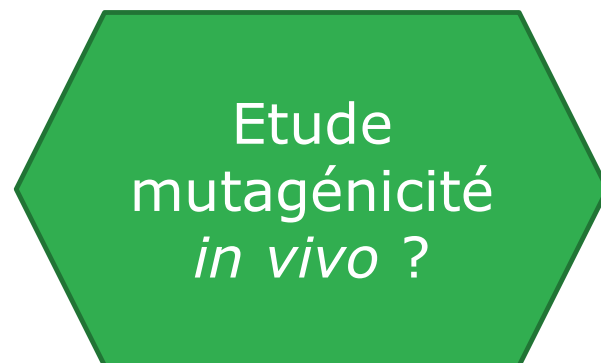


BIEN ÉVALUER LA FIABILITÉ DES DONNÉES

Quelle limite pour une nitrosamine ?



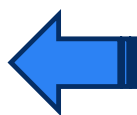
Quelle limite pour une nitrosamine ?



OUI



Utiliser
l'approche
CPCA



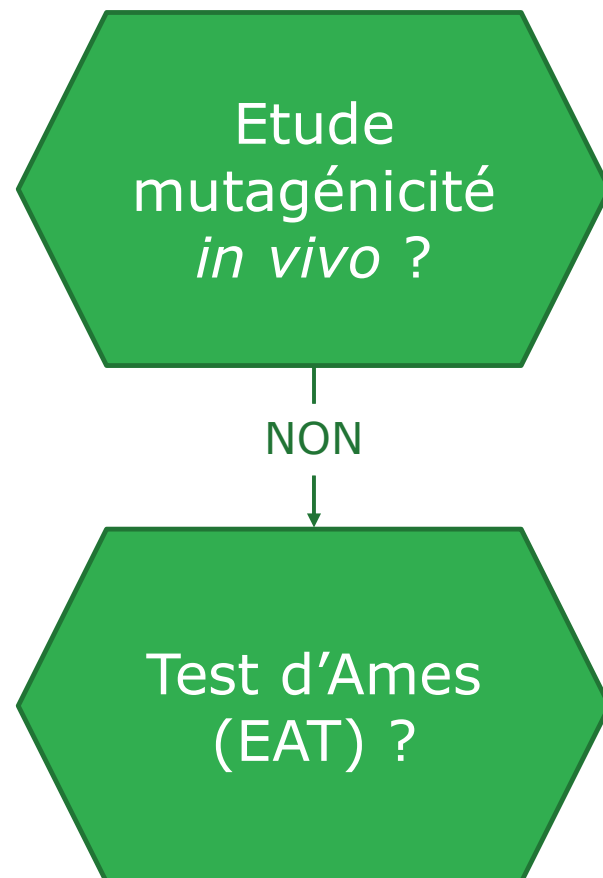
Résultat
positif

Résultat
négatif

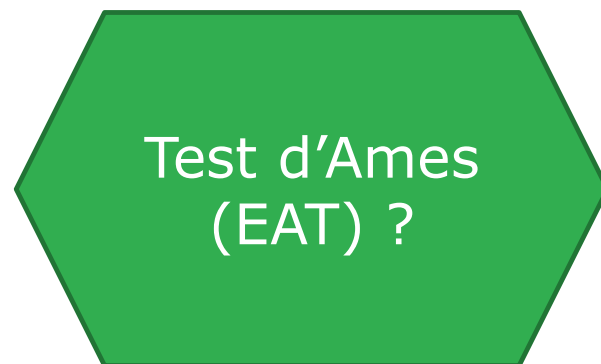


Nitrosamine non
mutagène
Appliquer seuils
ICH Q3A / Q3B

Quelle limite pour une nitrosamine ?



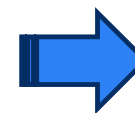
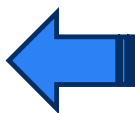
Quelle limite pour une nitrosamine ?



OUI

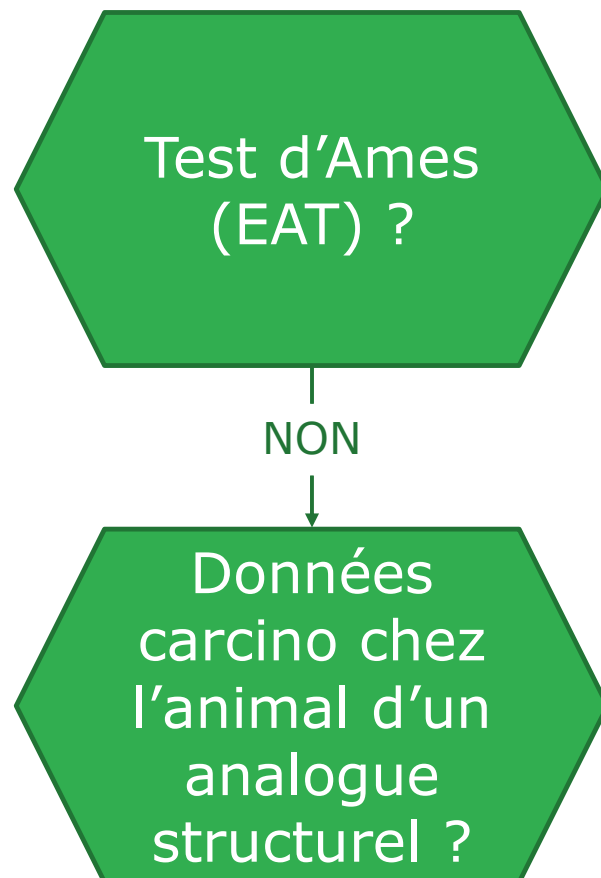


Utiliser
l'approche
CPCA

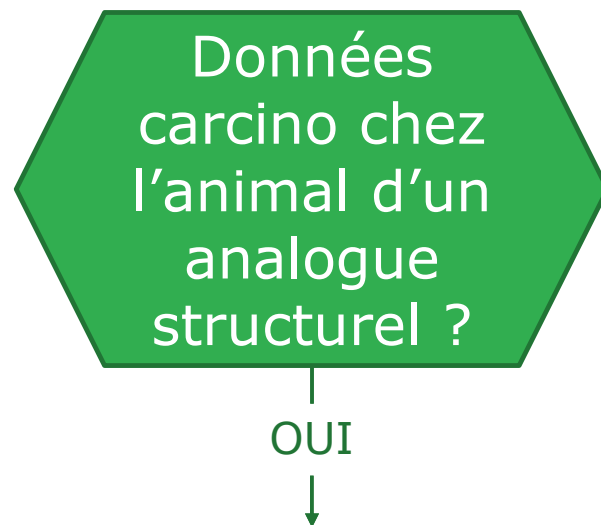


AI = 1500 ng/jour

Quelle limite pour une nitrosamine ?

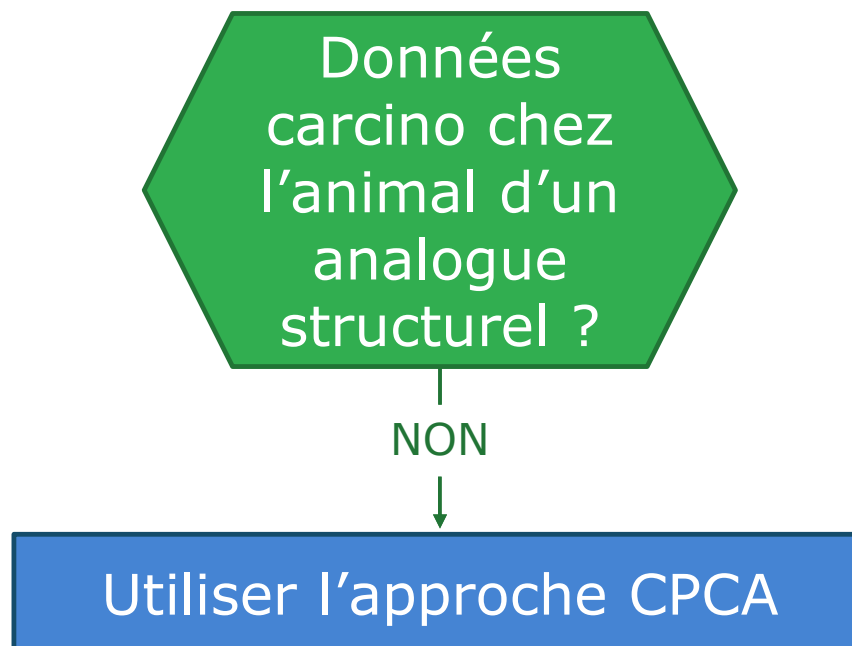


Quelle limite pour une nitrosamine ?



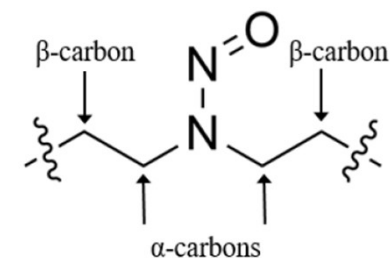
- ❖ Approche basée sur la Relation Structure Activité (SAR & read-across)
- ❖ Calculer la TD50 de l'analogue structurel et déterminer son AI

Quelle limite pour une nitrosamine ?



Approche CPCA

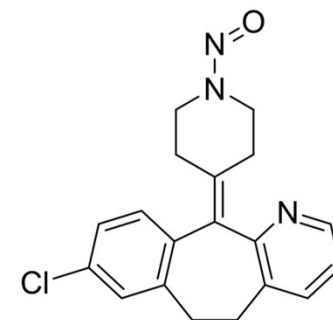
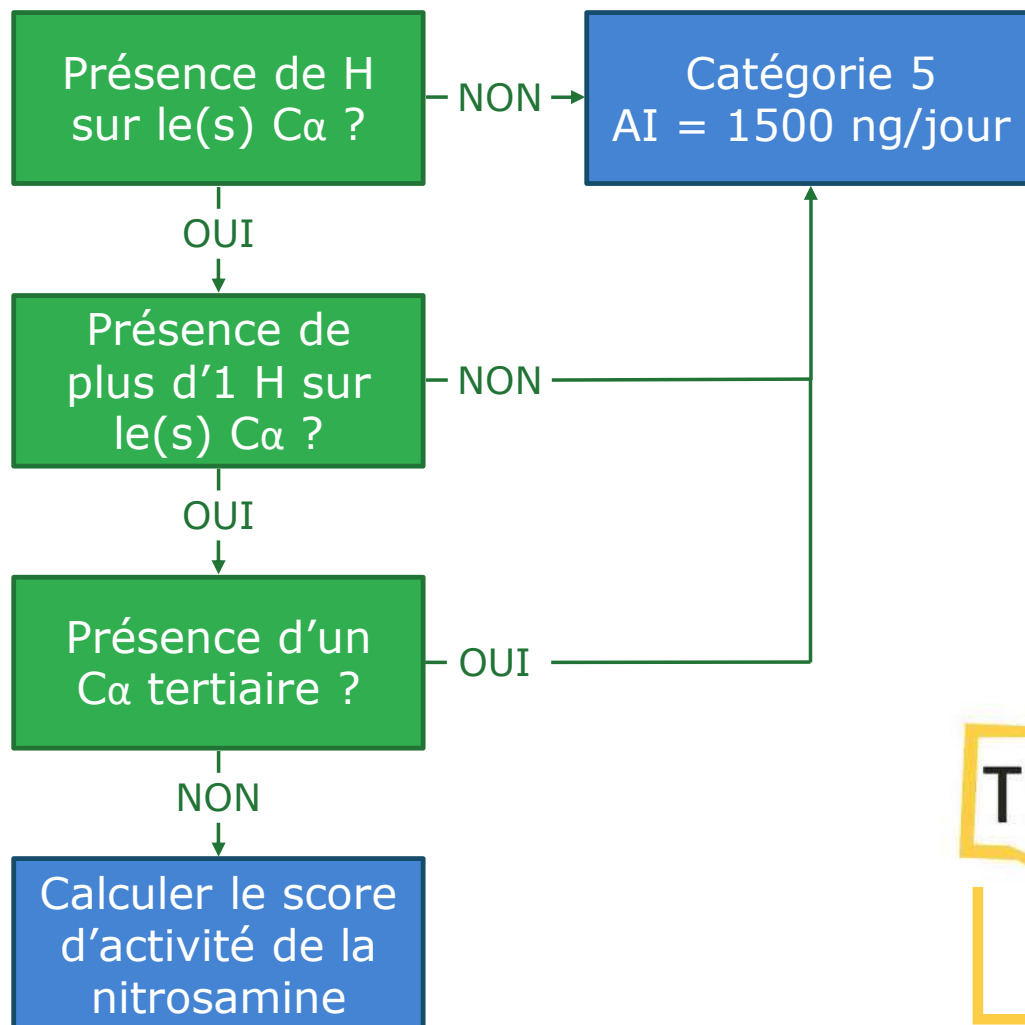
- ❖ CPCA: 'Carcinogenic Potency Categorisation Approach'
- ❖ Décrite dans les réglementations (EMA Q&A appendix 2, Recommended Acceptable Intake Limits for NDSRI – FDA etc...)
- ❖ Outil pour déterminer une AI par défaut, selon la structure
- ❖ Nitrosamines réparties en 5 catégories
- ❖ Catégorisation basée sur les groupements présents autour de la fonction N-nitroso qui peuvent impacter le pouvoir cancérigène
 - La substitution du C α et l'encombrement stérique peuvent significativement réduire voire éliminer le pouvoir cancérigène
 - La présence de groupes électroattracteurs sur le C β est associée à une réduction du pouvoir cancérigène
 - La présence d'un groupe méthyle sur le C β est associée à une augmentation du pouvoir cancérigène



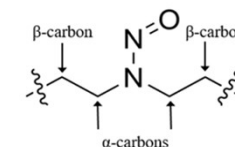
Approche CPCA

Catégorie	AI (ng/jour)	Commentaires
1	18	AI basée sur les nitrosamines les plus cancérigènes connues, déterminée de sorte qu'il y ait 95% de chances que la nitrosamine considérée ait une AI réelle plus élevée
2	100	AI basée sur celles de la NDMA et de la NNK Les nitrosamines de catégorie 2 sont suspectées d'avoir un pouvoir cancérigène non supérieur à la NDMA et NNK
3	400	AI basée sur une diminution de 4 fois du pouvoir cancérigène par rapport à la catégorie 2, basée sur la présence de structures faiblement désactivantes
4	1500	AI basée sur la TTC des impuretés mutagènes (ICH M7), applicable aux nitrosamines suspectées d'avoir un faible pouvoir cancérigène lié à des effets stériques ou électroniques
5	1500	AI basée sur la TTC des impuretés mutagènes (ICH M7), applicable aux nitrosamines suspectées non mutagènes liée à l'absence d'hydrogène α , d'effet stérique ou d'instabilité

Approche CPCA - Exemple

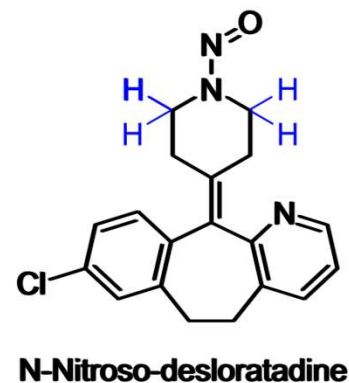
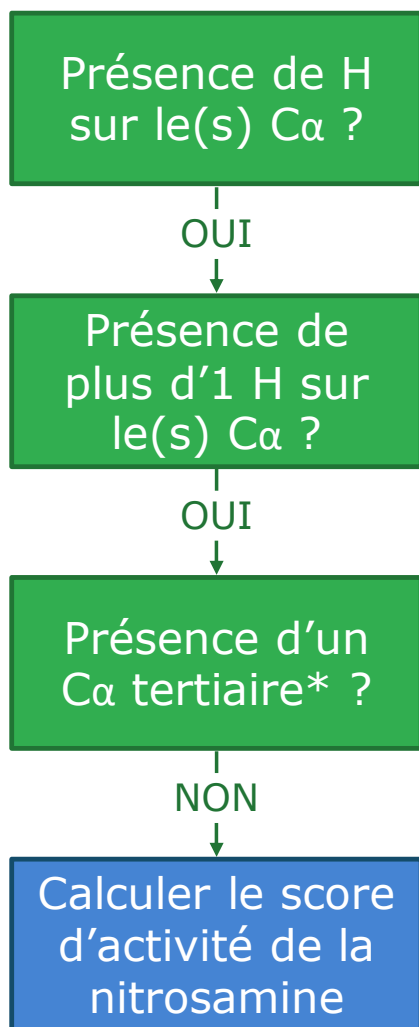


N-Nitroso-desloratadine



Cα tertiaire = relié à 3 autres atomes de carbone

Approche CPCA - Exemple

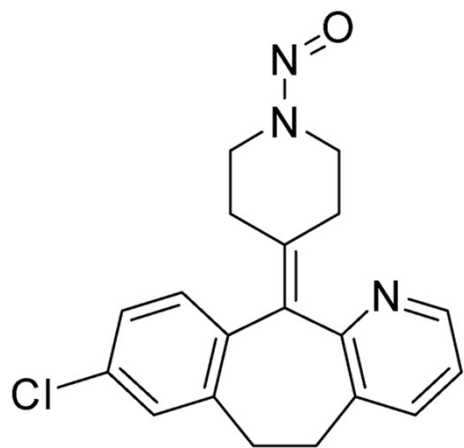


* C α tertiaire = relié à 3 autres atomes de carbone

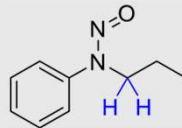
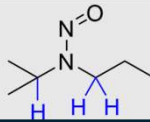
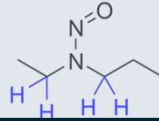
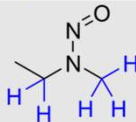
Approche CPCA - Exemple

Calculer le score d'activité de la nitrosamine

= Score H α + Score éléments désactivateurs + Score éléments activateurs



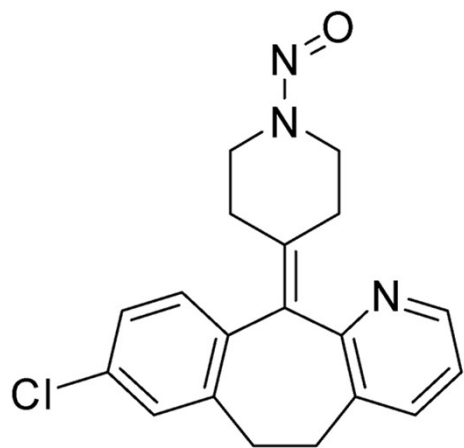
N-Nitroso-desloratadine

Compter les H α sur chaque C α (plus petit en 1 ^{er})	Exemple	Score H α
0,2		3
1,2		3
2,2		1
2,3		1

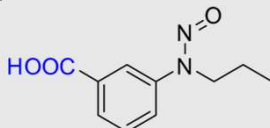
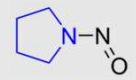
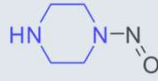
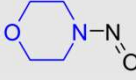
Approche CPCA - Exemple

Calculer le score d'activité de la nitrosamine

$$= \text{Score } H\alpha - \text{Score éléments désactivateurs} + \text{Score éléments activateurs}$$



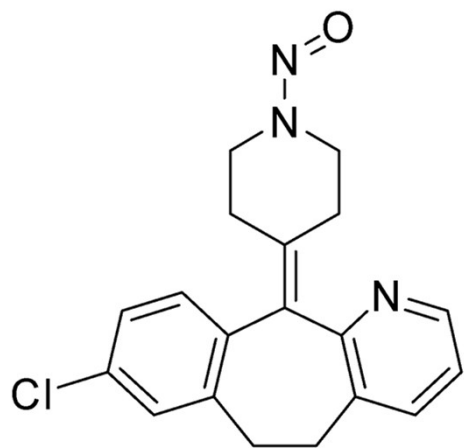
N-Nitroso-desloratadine

Éléments désactivateurs	Exemple	Score éléments désactivateurs
Acide carboxylique où que ce soit sur la molécule		+ 3
N-nitroso dans un cycle pyrrolidine		+ 3
N-nitroso dans un cycle à 5 ou 6 centres		+ 2
N-nitroso dans un cycle morpholine		+ 1

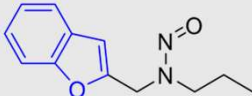
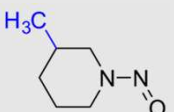
Approche CPCA - Exemple

Calculer le score d'activité de la nitrosamine

$$= \text{Score } H\alpha + \text{Score éléments désactivateurs} - \text{Score éléments activateurs}$$

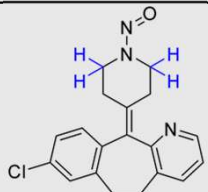
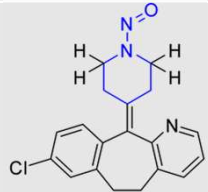
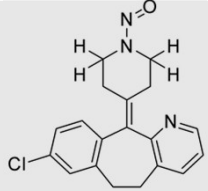


N-Nitroso-desloratadine

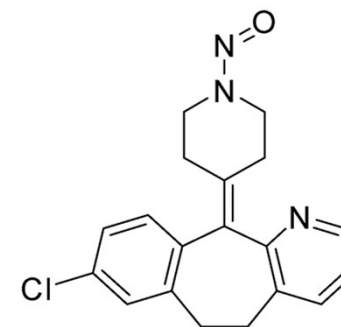
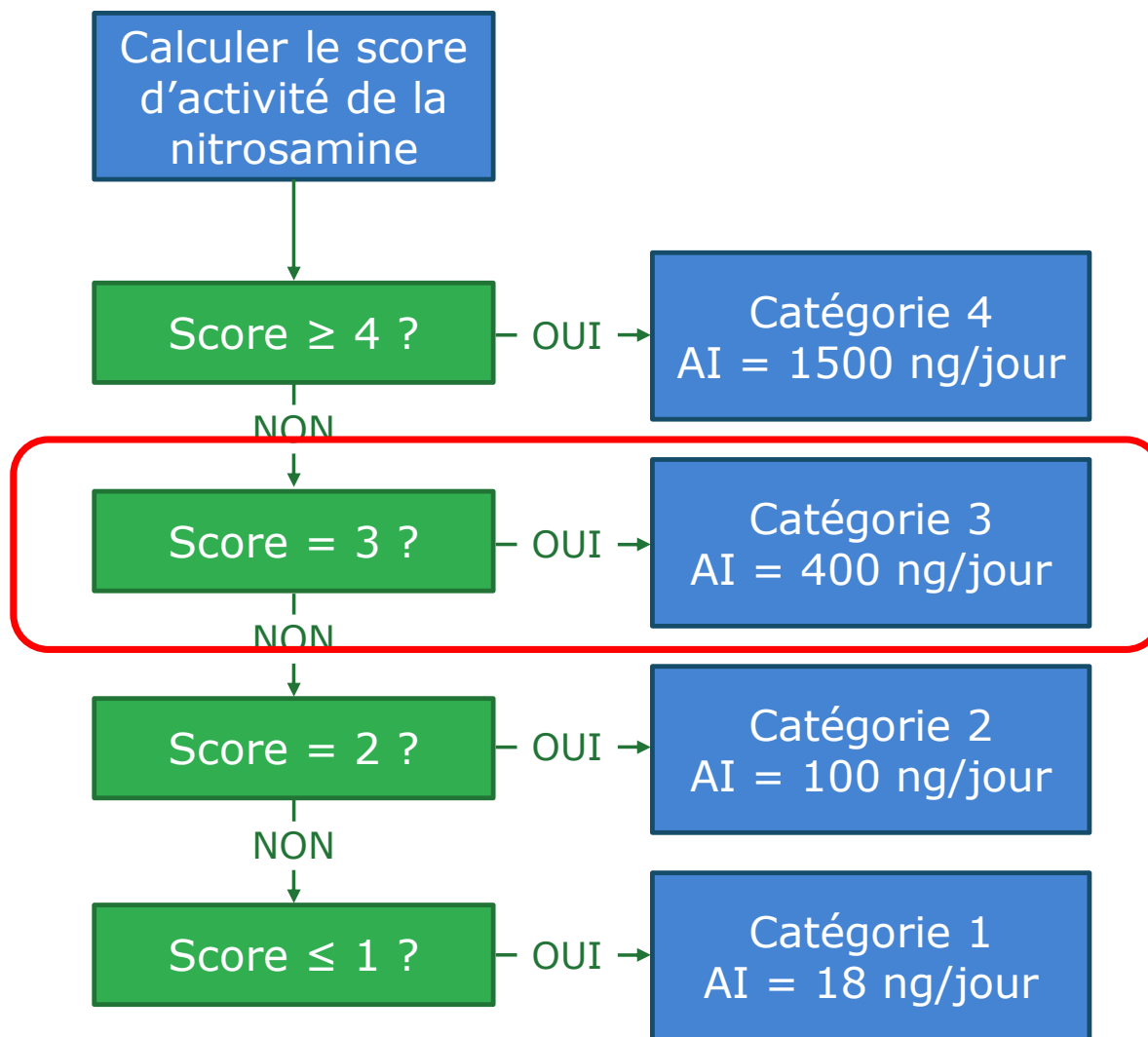
Éléments activateurs	Exemple	Score éléments activateurs
Groupement aryle ou hétéroaryle sur le C α		- 1
Groupement méthyle sur le C β		- 1

Approche CPCA - Exemple

Calculer le score d'activité de la nitrosamine

Structure	Éléments structuraux à vérifier	Score
	Nombre de H sur le(s) C α : 2,2	1
	Éléments désactivateurs: N-nitroso dans un cycle à 6 centres	+2
	Éléments activateurs: non	0
SCORE TOTAL = 3		

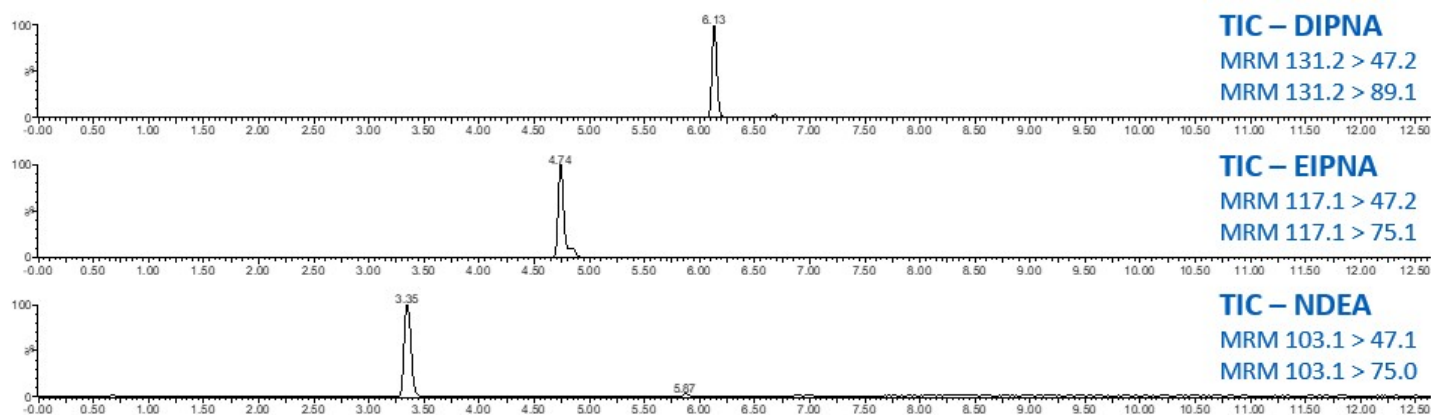
Approche CPCA - Exemple



N-Nitroso-desloratadine

Partie VI

Techniques analytiques, validation de méthodes et problématiques associées



Solutions analytiques

- ❖ **Limites très basses, nécessitant des techniques d'analyse très sensibles (permettant de détecter les nitrosamines à de très faibles concentrations)**
- ❖ **Grande variété de matrices, liées aux différentes formes galéniques disponibles**
- ❖ **Grande variété de principes actifs et d'excipients, avec des propriétés physico-chimiques très différentes**

Solutions analytiques (2)

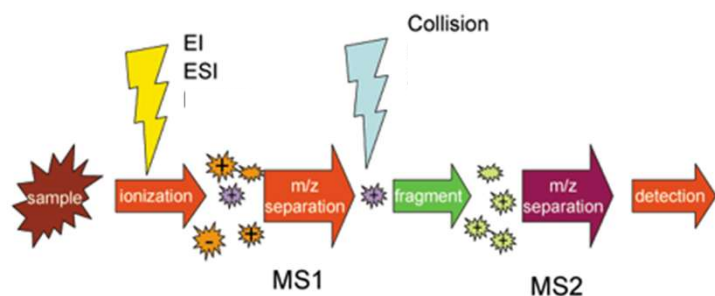
- ❖ **Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse simple quadripolaire (GC-MS)**
 - Applicable aux composés volatiles, pouvant se vaporiser par chauffage sans risque de décomposition
 - Séparation des composés basée sur un partage entre une phase stationnaire (colonne chromatographique) et un gaz vecteur
 - Détection basée sur la masse des composés

- ❖ **Préparation d'échantillon pouvant être simple car technique robuste et peu sensible aux interférences liées à la matrice (effets matrice)**



Solutions analytiques (3)

- ❖ **Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse triple quadripolaire (GC-MS/MS)**
 - Même principe de séparation que pour la GC-MS
 - Détection basée sur la masse des composés également, mais avec un niveau de sélectivité supplémentaire, suite à la fragmentation des composés dans le détecteur
 - Augmentation de la sensibilité par le suivi d'une transition de masse (l'ion parent et son fragment)



Solutions analytiques (4)

❖ Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse triple quadripolaire (LC-MS/MS)

- Séparation des composés basée sur un partage entre une phase stationnaire (colonne chromatographique) et une phase mobile liquide (fréquemment un mélange de solvants de polarité différente)
- Détection basée sur la masse des composés, sur le même principe que la GC-MS/MS
- Suivi de transitions de masse, permet d'augmenter la sensibilité (en plus de la sélectivité)

❖ Technique plus sensible aux effets de la matrice

❖ Possibilités pour la préparation des échantillons plus limitées que pour les techniques GC



Solutions analytiques (5)

❖ Chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS)

- Séparation des composés basée sur un partage entre une phase stationnaire (colonne chromatographique) et une phase mobile liquide (fréquemment un mélange de solvants de polarité différente)
- Détection des composés en fonction de leur masse, mais avec une précision plus importante (résolution)
- Meilleure sélectivité (détection de la masse exacte)

❖ Possibilités d'acquisition et de retraitement des données plus importantes que les spectromètres de masse MS/MS

❖ Possibilité de rechercher des inconnus (avec une meilleure sensibilité et précision), pour pallier la disponibilité d'un standard analytique



Solutions analytiques (6)

❖ **Autres approches : LC-UV...**

- **Utilisable pour certaines applications seulement, car techniques globalement moins sensibles et moins sélectives**
- **Nécessite souvent une préparation ou un prétraitement de l'échantillon, permettant d'améliorer la sensibilité : dérivatisation par exemple**

❖ **Principalement utilisables pour des nitrosamines spécifiques et dans le cas où les limites à atteindre sont relativement élevées**

Solutions analytiques (7)

Technique	GC-MS	GC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-HRMS
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Technique plus largement disponible dans le secteur pharma • Appareillage plus économique 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique très sensible (de l'ordre du ppb) • Plus robuste et moins sensible aux interférences liées à la matrice que les techniques LC, permettant une approche standardisée • Possibilité d'utiliser un plus large panel de solvants 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique très sensible (de l'ordre du ppb) • Pas de limitation technique quant à l'analyse des nitrosamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Mêmes avantages que la LC-MS/MS • Possibilités d'acquisition des données (détection) permettant de rechercher des nitrosamines inconnues
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Problématiques de dégradation thermique • Technique moins sensible et moins robuste que la GC-MS/MS 	<ul style="list-style-type: none"> • Problématiques de dégradation thermique • Non utilisable pour certaines nitrosamines • Problématiques de stabilité des solutions • Coût en consommable plus important 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe et plus sensible aux effets matrice • Certaines limitations quant aux solvants utilisables pour l'analyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Mêmes problématiques que la LC-MS/MS

Méthodes réglementaires

- ❖ **Plusieurs méthodes officielles publiées depuis 2019 pour l'analyse des nitrosamines dans les produits pharmaceutiques**
 - Analyse par LC-MS/MS ou GC-MS/MS
 - Préparation des échantillons adaptée à la sensibilité souhaitée et aux propriétés du produit à analyser

- ❖ **Publication de méthodes dans les pharmacopées pour le contrôle des médicaments :**
 - Méthodologies analytiques génériques
 - Méthodes spécifiques à un principe actif ou produit fini donné (sartans, ranitidine, metformine), liées à un risque identifié et une nécessité de contrôler les lots de principe actif et/ou produits finis

Méthodes réglementaires (2)

❖ FDA (USA) : plusieurs méthodes publiées

- NDMA, NDEA, NEIPA et NDIPA dans les sartans par HS-GC-MS
- NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA et NDBA dans le valsartan par GC-MS/MS
- NDMA et NDEA dans le valsartan par HS-GC-MS et GC-MS/MS
- NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA et NMBA dans les sartans par LC-HRMS
- NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA et NMBA dans le valsartan par RapidFire-MS/MS
- NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDPA, NMPA, NDBA et NMBA dans la Metformin par LC-HRMS
- NDMA dans la Metformin par LC-HRMS
- NDMA dans la ranitidine par LC-MS/MS et par LC-HRMS
- NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDPA, NMPA, NDBA et NMBA dans la Metformin par LC-HRMS
- MNP dans la Rifampin et CPNP dans la Rifapentine par LC-HRMS
- NDSRI lié à la Varenicline (*Varenicline nitroso-drug substance related impurity*) par LC-HRMS



Méthodes réglementaires (4)

- ❖ **Ces méthodes ont abouti à un chapitre général de l'USP relatif à l'analyse des nitrosamines (General Chapter <1469>) :**
 - 4 procédures différentes par LC-MS/MS (ou HRMS) et GC-MS/MS
 - Analyse simultanée de 4 à 6 nitrosamines

- ❖ **Méthode Pharmacopée Européenne pour l'analyse de nitrosamines dans les sartans**
 - Monographie d'analyse des nitrosamines dans les médicaments (2.5.42 N-Nitrosamines dans les substances actives)

Problématiques de sélectivité

❖ Comment être sûr que ce que l'on identifie comme étant une nitrosamine est bien une nitrosamine ?

- Utilisation d'un standard analytique de la nitrosamine concernée (ratio des aires des pics constant)
- Utilisation de 2 transitions : 2 fragmentations spécifiques à la nitrosamine (trace dite de qualification et trace de quantification)

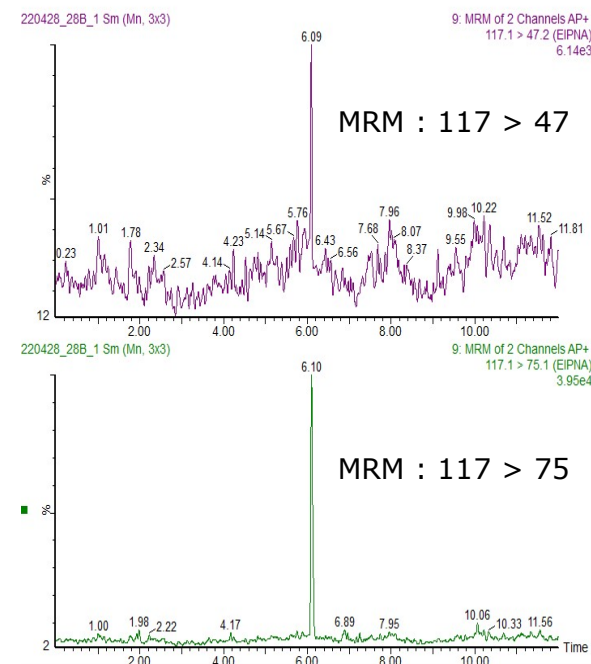
❖ Sélectivité de la méthode utilisée

- L'utilisation de la détection MS/MS est sélective en elle-même, mais pas toujours suffisamment

❖ Utilisation d'une approche orthogonale

- Analyse de confirmation suite à un résultat positif
- Utilisation d'une seconde méthode
 - ✓ Soit une seconde technique (GC-MS/MS si analyse initiale en LC-MS/MS par exemple)
 - ✓ Soit une seconde méthode en utilisant la même technique

Exemple de transitions de masse pour l'EIPNA :



Préparation d'échantillons

❖ Nitrosamines génériques

- Très solubles dans l'eau et les solvants
- Volatiles, ne permettant pas d'inclure des étapes d'évaporation pour concentrer les échantillons (dans le but d'améliorer la sensibilité de la méthode)
- Utilisation d'ultrasons à proscrire

❖ Nitrosamines liées au principe actif

- Possibilités de préparation d'échantillon plus importantes, à corréler avec les méthodes en place pour l'analyse du principe actif dans le produit
- Stabilité de la nitrosamine en solution pouvant être limitée

❖ But : Solubiliser la matrice dans le but de libérer l'ensemble des nitrosamines

Préparation d'échantillons (2)

- ❖ **La présence de précurseurs ou d'agents nitrosants dans l'échantillon à analyser peut entraîner des problématiques de stabilité, et une surestimation de la quantité de nitrosamine due à une formation *in situ* de nitrosamines**
- ❖ **Les mêmes précautions/outils que pour l'amélioration du process**
 - **pH**
 - **température**
 - **Composés antioxydants : acide ascorbique, vitamine E...**

Validation des méthodes

❖ Validation de méthode selon ICH Q2(R2)

❖ A adapter en fonction du besoin :

➤ Screening :

- ✓ Validation de la méthode analytique dans le solvant d'extraction (eau par exemple dans le cas de la LC-MS/MS)
 - Essai limite : Permet de donner une information sur l'absence ou la présence d'une nitrosamine par rapport à une limite donnée
 - Dosage quantitatif : Permet de donner une concentration (teneur) exacte et précise
- ✓ Vérification des performances de la méthode lors du screening sur le produit concerné

➤ Validation d'une méthode pour un produit donné :

- ✓ Essai limite
- ✓ Dosage quantitatif

❖ Considérer la disponibilité des standards analytiques en nitrosamines : nitrosamines commerciales ou spécifiques à synthétiser à façon (coût, délais, ...)

Validation des méthodes (2)

❖ Paramètres

- **Spécificité** : Vérifier que les autres composés (de la matrice par exemple) n'interfèrent pas dans le dosage de la ou les nitrosamines concernées
- **Limite de détection (LOD)** : Limite analytique au-dessous de laquelle le système ne permet pas de faire la différence entre l'absence et la présence d'une nitrosamine
- **Limite de quantification (LOQ)** : Limite analytique au-dessous de laquelle le système ne permet pas de donner une concentration exacte et précise, bien qu'une nitrosamine soit détectée
- **Exactitude (ou Justesse)** : Proximité de l'accord entre la valeur acceptée et la valeur trouvée - Permet de déterminer à quel point les mesures sont proches de la valeur attendue ou de référence
- **Précision** : Mesure la capacité à générer des mêmes résultats de manière répétée dans des conditions différentes, en faisant varier au moins un facteur comme le jour, l'opérateur, l'appareil d'analyse, ...
- **Robustesse** :
 - ✓ Stabilité des solutions de nitrosamines (standards),
 - ✓ Stabilité des solutions essais (solutions à analyser)...

Screening des nitrosamines dans l'eau ou solvant (hors matrice)

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Validation d'une méthode en essai limite

Paramètres	Critères
Spécificité	Chaque nitrosamine doit répondre à deux fragmentations spécifiques à la LOQ : deux transitions de masse si analyse sur un triple quadropôle ou qTOF, ou deux fragments individuels si analyse sur un simple quadropôle. Une trace de quantification, la plus sensible, et une trace de qualification sont ainsi déterminées spécifiquement par nitrosamine.
	La résolution entre 2 pics adjacents doit être $\geq 1,0$ dans la solution standard à la LOQ.
	Pas de pic interférent au temps de rétention de la nitrosamine d'intérêt dans le blanc. Si un pic est visible, l'aire du pic doit être inférieure à l'aire du pic de la nitrosamine d'intérêt à la LOD.
Limite de Détection (LOD)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 3 sur la trace de quantification.
Limite de Quantification (LOQ)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 10 sur la trace de quantification et ≥ 2 sur la trace de qualification.
Répétabilité	Évaluée sur un niveau avec 6 échantillons (préparations indépendantes) à la spécification. Le coefficient de variation (RSD %) du ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ sur les 6 échantillons doit être $\leq 30\%$.
Stabilité	Évaluée par recouvrement entre un standard à la spécification préparé à T0 et ce même standard injecté en fin de séquence et/ou X heures après préparation. Le recouvrement doit être compris entre 80 et 120%.

Screening des nitrosamines dans l'eau ou solvant (hors matrice)

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ **Validation d'une méthode quantitative (1)**

Paramètres	Critères
Spécificité	Chaque nitrosamine doit répondre à deux fragmentations spécifiques à la LOQ : deux transitions de masse si analyse sur un triple quadropôle ou qTOF, ou deux fragments individuels si analyse sur un simple quadropôle. Une trace de quantification, la plus sensible, et une trace de qualification sont ainsi déterminées spécifiquement par nitrosamine.
	La résolution entre 2 pics adjacents doit être $\geq 1,0$ dans la solution standard à la LOQ.
	Pas de pic interférent au temps de rétention de la nitrosamine d'intérêt dans le blanc. Si un pic est visible, l'aire du pic doit être inférieure à l'aire du pic de la nitrosamine d'intérêt à la LOD.
Limite de Détection (LOD)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 3 sur la trace de quantification.
Limite de Quantification (LOQ)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 10 sur la trace de quantification et ≥ 2 sur la trace de qualification.

Screening des nitrosamines dans l'eau ou solvant (hors matrice)

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Validation d'une méthode quantitative (2)

Paramètres	Critères
Répétabilité	Evaluée à minima sur trois niveaux avec 3 échantillons (préparations indépendantes) : à la LOQ, le coefficient de variation (RSD%) du ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ doit être $\leq 30\%$; sur les deux autres niveaux, le RSD (%) doit être $\leq 20\%$
Précision intermédiaire	Evaluée sur deux séries (2 jours et 2 opérateurs différents) de 6 échantillons (préparations indépendantes) préparés à la LOQ ou à la spécification. Le coefficient de variation (RSD %) sur les 12 échantillons doit être $\leq 30\%$.
Linéarité	Evaluée sur 5 niveaux. Le coefficient de corrélation de la régression linéaire (r^2) doit être $\geq 0,99$.
Stabilité	Evaluée par recouvrement entre un standard à la spécification préparé à T0 et ce même standard injecté en fin de séquence et/ou X heures après préparation. Le recouvrement doit être compris entre 80 et 120%.

Différences entre essai limite et méthode quantitative

Screening des nitrosamines dans l'eau ou solvant (hors matrice)

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Vérification de performance

Paramètres	Critères
Spécificité	La variation du ratio $\frac{\text{aire de la transition de qualification}}{\text{aire de la transition de quantification}}$ de la nitrosamine d'intérêt dans la matrice dopée et dans le standard hors matrice, à la spécification, ne doit pas dépasser 20%.
Limite de Quantification (LOQ)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 10 sur la trace de quantification et ≥ 2 sur la trace de qualification dans la matrice.
Recouvrement	Le taux de recouvrement entre le ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ dans le standard en nitrosamine à la spécification et la matrice dopée à la spécification doit être compris entre 50 et 150%.

Validation d'une méthode pour un produit donné

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Validation d'une méthode en essai limite (1)

Paramètres	Critères
Spécificité	Chaque nitrosamine doit répondre à deux fragmentations spécifiques à la LOQ : deux transitions de masse si analyse sur un triple quadropôle ou qTOF, ou deux fragments individuels si analyse sur un simple quadropôle. Une trace de quantification, la plus sensible, et une trace de qualification sont ainsi déterminées spécifiquement par nitrosamine.
	La résolution entre 2 pics adjacents doit être $\geq 1,0$ dans la solution standard à la LOQ.
	Pas de pic interférent au temps de rétention de la nitrosamine d'intérêt dans le blanc. Si un pic est visible, l'aire du pic doit être inférieure à l'aire du pic de la nitrosamine d'intérêt à la LOD.
	La variation du ratio $\frac{\text{aire de la transition de qualification}}{\text{aire de la transition de quantification}}$ pour chaque nitrosamine dans la matrice dopée et dans le standard hors matrice, à la spécification, ne doit pas dépasser 20%.
Limite de Détection (LOD)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 3 sur la trace de quantification.
Limite de Quantification (LOQ)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 10 sur la trace de quantification et ≥ 2 sur la trace de qualification.

Validation d'une méthode pour un produit donné

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Validation d'une méthode en essai limite (2)

Paramètres	Critères
Répétabilité	Évaluée sur un niveau avec 6 échantillons (préparations indépendantes) à la spécification. Le coefficient de variation (RSD %) du ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ sur les 6 échantillons doit être $\leq 30\%$.
Recouvrement	Le taux de recouvrement entre le ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ dans le standard en nitrosamine à la spécification et la matrice dopée à la spécification doit être compris entre 70 et 130%.
Stabilité	Évaluée par recouvrement entre un standard à la spécification préparé à T0 et ce même standard injecté en fin de séquence et/ou X heures après préparation. Le recouvrement doit être compris entre 80 et 120%.

Validation d'une méthode pour un produit donné

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Validation d'une méthode quantitative (1)

Paramètres	Critères
Spécificité	Chaque nitrosamine doit répondre à deux fragmentations spécifiques à la LOQ : deux transitions de masse si analyse sur un triple quadropôle ou qTOF, ou deux fragments individuels si analyse sur un simple quadropôle. Une trace de quantification, la plus sensible, et une trace de qualification sont ainsi déterminées spécifiquement par nitrosamine.
	La résolution entre 2 pics adjacents doit être $\geq 1,0$ dans la solution standard à la LOQ.
	Pas de pic interférent au temps de rétention de la nitrosamine d'intérêt dans le blanc. Si un pic est visible, l'aire du pic doit être inférieure à l'aire du pic de la nitrosamine d'intérêt à la LOD.
	La variation du ratio $\frac{\text{aire de la transition de qualification}}{\text{aire de la transition de quantification}}$ pour chaque nitrosamine dans la matrice dopée et dans le standard hors matrice, à la spécification, ne doit pas dépasser 20%.
Limite de Détection (LOD)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 3 sur la trace de quantification.
Limite de Quantification (LOQ)	Le rapport signal sur bruit (S/N) doit être ≥ 10 sur la trace de quantification et ≥ 2 sur la trace de qualification.

Validation d'une méthode pour un produit donné

→ *Recommandations de la commission SFSTP*

❖ Validation d'une méthode quantitative (2)

Paramètres	Critères
Répétabilité	Evaluée à minima sur trois niveaux avec 3 échantillons (préparations indépendantes) : à la LOQ, le coefficient de variation RSD (%) du ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ doit être $\leq 30\%$; sur les deux autres niveaux, le RSD (%) du ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ doit être $\leq 20\%$.
Précision intermédiaire	Evaluée sur deux séries (2 jours et 2 opérateurs différents) de 6 échantillons (préparations indépendantes) préparés à la LOQ ou à la spécification. Le coefficient de variation (RSD %) sur les 12 échantillons doit être $\leq 30\%$.
Linéarité	Evaluée sur 5 niveaux. Le coefficient de corrélation de la régression linéaire (r^2) doit être $\geq 0,98$.
Recouvrement	Le taux de recouvrement entre le ratio $\frac{\text{aire de la nitrosamine d'intérêt}}{\text{aire de l'étalon interne}}$ dans le standard en nitrosamine à la spécification et la matrice dopée à la spécification doit être compris entre 70 et 130%.
Stabilité	Evaluée par recouvrement entre un standard à la spécification préparé à T0 et ce même standard injecté en fin de séquence et/ou X heures après préparation. Le recouvrement doit être compris entre 80 et 120%.

Partie VII

Méthodologie d'analyse du risque de la présence de nitrosamines appliquée à une étude de cas



Evaluation de risque - Rappel objectifs

- ❖ Identifier un risque « évident » de présence de nitrosamines dans le PF via :
 - Mécanismes issus des cas réels connus : sartans,...
 - Mécanismes « principaux » détaillés dans les facteurs de risque du Q&A de l'EMA

- ❖ Evaluer chaque facteur de risque mentionné dans le Q&A de l'EMA pour :
 - Garantir la conformité du rapport d'évaluation de risque vis-à-vis du Q&A en vigueur
 - Compléter le formulaire du CMDh « *Template for nitrosamine risk evaluation in marketing authorisation applications* » dans le cadre du dépôt des nouvelles AMM

Evaluation de risque - Outils

- ❖ Types possibles :
 - Rapport suivant le diagramme d'Ishikawa
 - Analyse de risque avec scoring pour définir le niveau de risque obtenu : AMDEC

- ❖ Modèle proposé par la commission : rapport suivant le diagramme d'Ishikawa
 - Structure intuitive « amont/aval », cohérente avec le sujet
 - Absence de scoring : évite les effets de seuil
 - Sujet permettant d'évaluer le niveau de risque via des critères « qualitatifs »

Evaluation de risque – Sources de données fournisseurs

- ❖ Documents fournisseurs :
 - Attestations, questionnaires type IPEC et rapports d'évaluation de risque nitrosamines
 - Spécifications : solvants, impuretés
 - Fiche de Données de Sécurité : composition
 - ASMF/CEP
 - Rapports d'audit : pratiques (ex, recyclage solvants...)

Evaluation de risque – Sources de données fournisseurs (2)

- ❖ Questionnaire APIC :
 - Très détaillé / exhaustif
 - Couvre tous les facteurs de risque du Q&A, tels qu'énoncés dans celui-ci

- ❖ Questionnaire IPEC :
 - Couvre les facteurs de risque principaux du Q&A...
 - ...mais pas l'ensemble de ces derniers
 - Ne couvre pas les risques de contamination par des nitrosamines (provenant des Matières Premières ...)

Evaluation de risque – Sources de données produit fini

❖ Documents internes :

- Dossier d'AMM : modules 3.2.S et 3.2.P
- Dossier de lot : mode opératoire de fabrication
- Rapports de validation industrielle
- Rapports de validation de nettoyage

❖ Référentiels :

- Pharmacopées
- EMA/CMDh : article 5(3), Q&A
- US FDA, autres agences hors-UE

Evaluation de risque – Sources de données autres

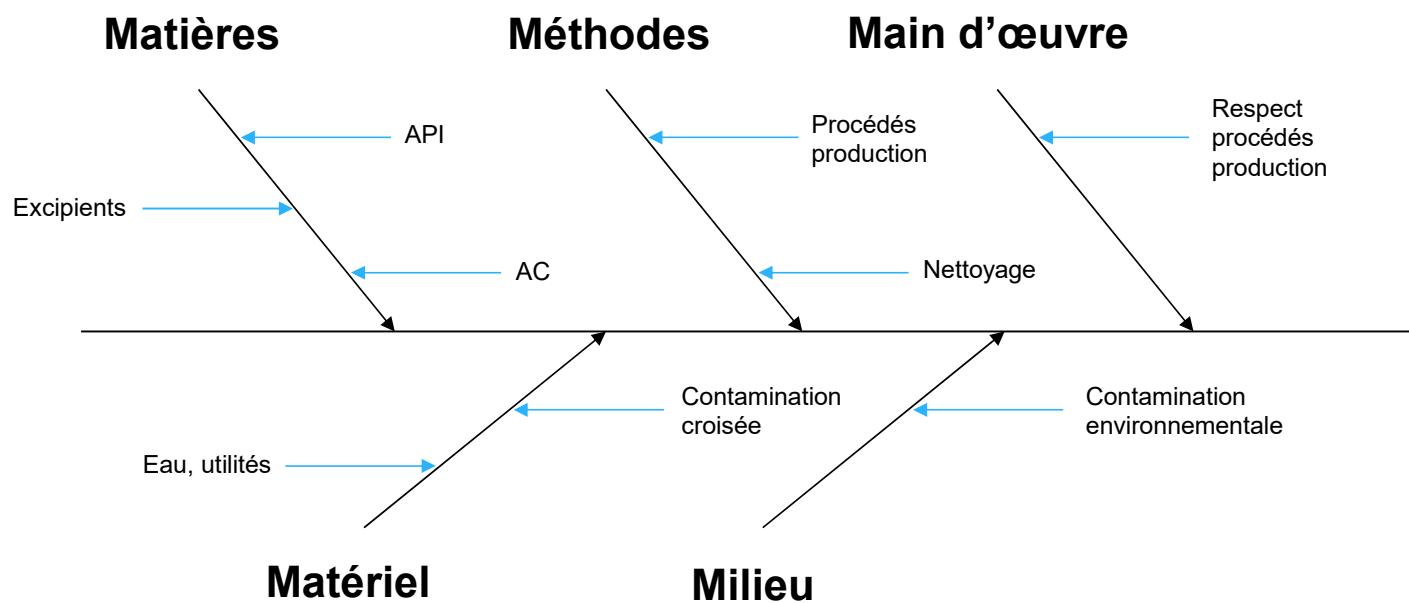
❖ Bibliographie :

- INERIS : Rapport « *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Nitrosamines* », 15 septembre 2014
- ANSES : Rapport « *Campagne nationale d'occurrence de polluants émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine, Perchlorates et Nitrosamines* », octobre 2013
- Publications scientifiques citées par l'EMA (Q&A, article 5(3)...)

Evaluation de risque – Méthodologie

Les différents facteurs de risque, appliqués à une étude de cas

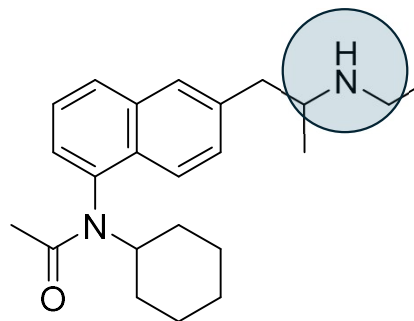
Evaluation de risque - sources potentielles de risque



Carte d'identité du médicament

❖ API :

- SEFESTEPINE : fonction amine secondaire



❖ Process API :

- Un seul fabricant de cet API (pas d'autre source alternative connue) :

SFSTP FineChem

17, rue de l'Amiral Hamelin

75116 Paris

Carte d'identité du médicament (2)



❖ Produit fini :

- Forme sèche : **comprimé de 1 g dosé à 500 mg de principe actif**
- Posologie (information issue du RCP) : **4 prises par jour**

Médicament	Quantité unitaire	Dose Journalière Maximale (MDD)
Principe actif (SEFESTEPINE)	500 mg	4 x 500 = 2000 mg/jour
Produit fini (comprimé)	1g (1000 mg)	4 x 1000 = 4000 mg/jour

- Population : adultes
- Pathologie : tuberculose multirésistante
- Durée de traitement : long terme (supérieur à 1 an)
- Boite de 30 comprimés, sous blister (PVC/aluminium)
- Péréemption de 3 ans, sans conditions particulières de conservation
- Commercialisé uniquement en Europe (depuis 1968, en France : NL 12345)

Carte d'identité du médicament (3)



Désignation des composants	Formule centésimale (% m/m)	Formule unitaire (mg/cp)	Fonction
SEFESTEPINE	50.0	500	Principe actif
Hypromellose	25.0	250	Diluant
Lactose Monohydraté	18.75	187.5	Diluant
Povidone	3.0	30	Liant
Glycolate d'amidon sodique	2.0	20	Désintégrant
Silice colloïdale	0.25	2.5	Agent d'écoulement
Stéarate de Magnésium	1.0	10.0	Lubrifiant
Eau purifiée	(20) (éliminé)	Q.S.	Solvant
Masse unitaire	100.0	1000	N/A

Un seul fabricant de ce médicament décrit dans l'AMM :

SFSTP SmartFactory
17, rue de l'Amiral Hamelin
75116 Paris

Procédé de fabrication

Granulation humide avec séchage

Déroulement étude de cas

- ❖ **Mode de présentation combiné de la méthodologie théorique proposée par la commission et de l'étude d'un cas concret :**
 - **Objectif :**
 - ✓ Présenter de manière successive la théorie de l'évaluation de risque et sa mise en pratique concrète
 - ✓ Présenter les différents facteurs de risque, de l'amont vers l'aval de la chaîne de production, selon le diagramme d'Ishikawa
 - ✓ Mettre en évidence de manière visuelle les éléments applicables à l'étude de cas
 - **Déroulé :**
 - 1) Présentation de chaque facteur de risque théorique lié à chaque composante du risque (ex : API)
 - 2) Evaluation du risque lié à ces différents facteurs, pour chacun de ces composantes, en situation « réelle », c'est-à-dire dans le cas concret étudié
 - 3) Présentation de la conclusion et des démarches post-évaluation du risque, en fin de step 1 et à celles liées aux steps 2 et 3 du « *Call for review* »

Déroulement étude de cas (2)

❖ Mode de présentation combiné de la méthodologie théorique proposée par la commission et de l'étude d'un cas concret (suite) :

➤ Mode de présentation :

- ✓ Théorie : texte noir
- ✓ Éléments applicables à l'étude de cas : **en rouge**
- ✓ Éléments non applicables à l'étude de cas : **en gris**

➤ Exemple :

- 1) Paramètres théoriques à considérer lors de l'évaluation du risque lié à l'API : impuretés / solvants / réactifs
- 2) Paramètres **appliqués (pertinents) à l'étude de cas** : impuretés / **solvants** / réactifs : **utilisation de DMF dans le cas étudié**

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

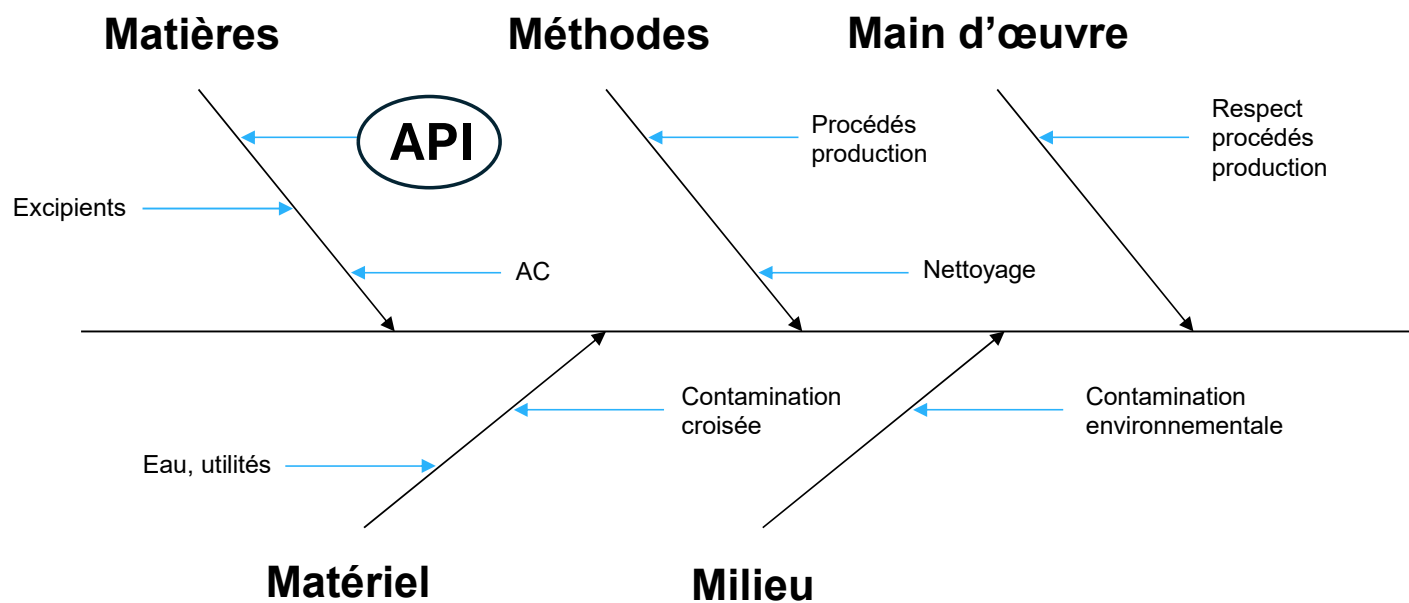
Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

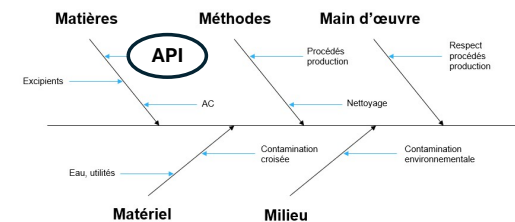
- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Step 1 : évaluation de risque



Facteurs de risque issus des principes actifs

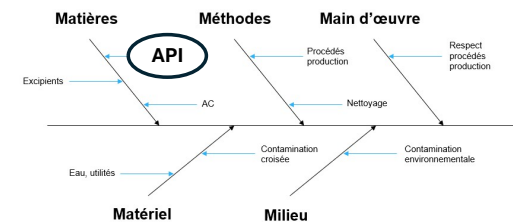
Risques principaux lors du procédé de fabrication de l'API



- ❖ Nitrosation d'une amine lors du procédé de fabrication de l'API
 - Sources principales et secondaires d'amines et agents nitrosants
 - Facteurs favorisants / limitants pour la formation de nitrosamines lors du procédé de fabrication de l'API
- ❖ Autres sources potentielles de formation de nitrosamines dans l'API
- ❖ Contamination involontaire de l'API par des nitrosamines
- ❖ Informations transmises par le fabricant de l'API

Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques principaux lors du procédé de fabrication de l'API



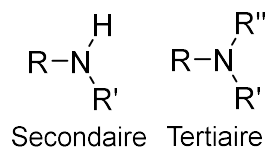
Nitrosation d'une amine lors du procédé de fabrication de l'API

Source principale d'amine secondaire ou tertiaire :

→ Principe actif / Intermédiaire de principe actif / Matière première de départ

→ Réactifs / Solvants / Catalyseurs

Amines



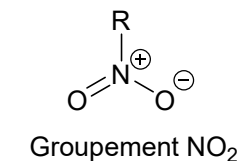
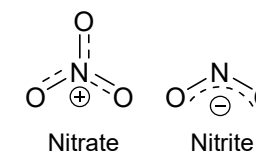
Source principale d'agent nitrosant :

→ Ajout de nitrite / acide nitreux / autre composé nitré (ex. nitrométhane...) / tout autre agent nitrosant tels oxydes d'azote (NO / N₂O₃...)

→ Formation de nitrites au cours du procédé

→ Présence de groupement -NO₂ dans la structure du principe actif

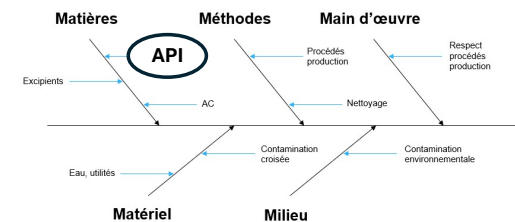
Structures nitrites / nitrates



Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques principaux lors du procédé de fabrication de l'API

appliqués à l'étude de cas



Nitrosation d'une amine lors du procédé de fabrication de l'API

Source principale d'amine secondaire ou tertiaire :

→ Principe actif / Intermédiaire de principe actif / Matière première de départ

→ Réactifs / Solvants / Catalyseurs

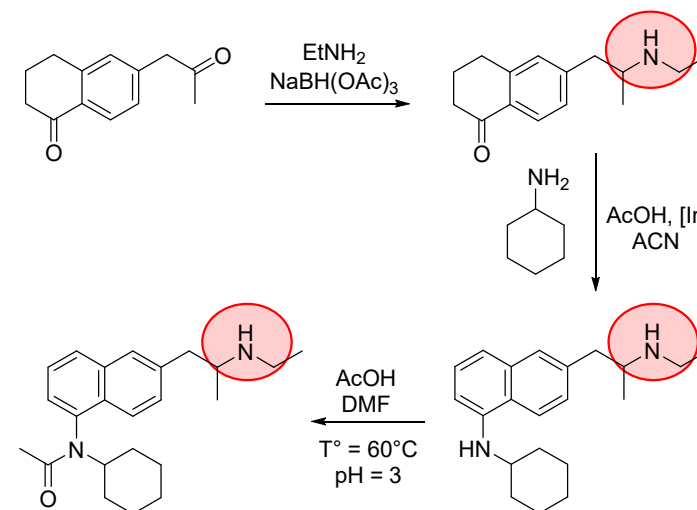
Source principale d'agent nitrosant :

→ Ajout de nitrite / acide nitreux / autre composé nitré (ex. nitrométhane...) / tout autre agent nitrosant tels oxydes d'azote (NO / N₂O₃...)

→ Formation de nitrites au cours du procédé

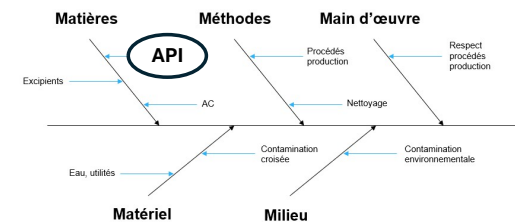
→ Présence de groupement -NO₂ dans la structure du principe actif

Pas de risque identifié dans le procédé de la Séfestépine



Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques secondaires lors du procédé de fabrication de l'API



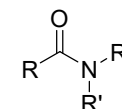
Nitrosation d'une amine lors du procédé de fabrication de l'API

Source secondaire d'amine secondaire, tertiaire et source d'amine quaternaire :

→ Produits de dégradations du principe actif

→ Impureté de réactifs / solvants / catalyseurs (ex. amines secondaires en tant qu'impuretés d'amines primaires ou d'amides)

Amide



Source secondaire d'agent nitrosant :

→ Nitrites présents comme impuretés du principe actif

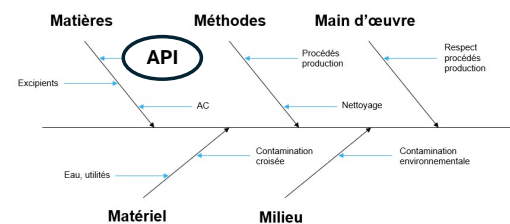
→ Nitrites présents comme impuretés de réactifs / solvants / catalyseurs

Remarque: nitrites présents dans l'eau potable ou purifiée = risque négligeable (littérature)

Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques secondaires lors du procédé de fabrication de l'API

appliqués à l'étude de cas

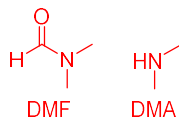


Nitrosation d'une amine lors du procédé de fabrication de l'API

Source secondaire d'amine secondaire, tertiaire et source d'amine quaternaire :

→ Produits de dégradations du principe actif

→ **Impureté de réactifs / solvants / catalyseurs** (ex. amines secondaires en tant qu'impuretés d'amines primaires ou d'amides): **utilisation de DMF, pouvant se dégrader en diméthylamine (DMA)**

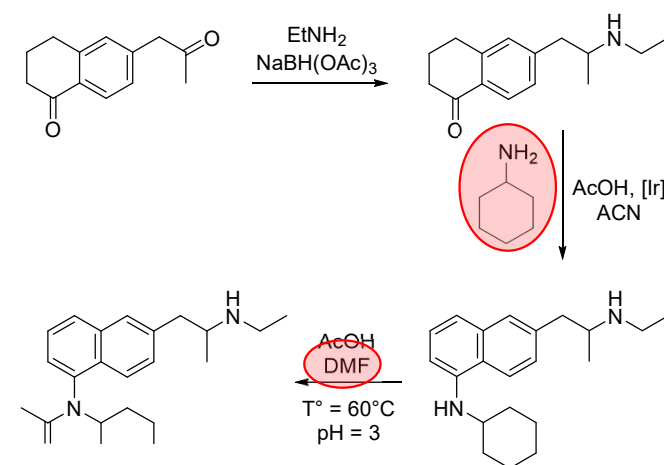


Source secondaire d'agent nitrosant :

→ Nitrites présents comme impuretés du principe actif

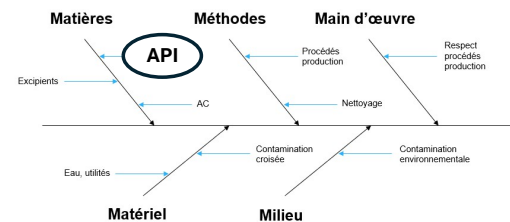
→ **Nitrites présents comme impuretés de réactifs / solvants / catalyseurs: cyclohexamine**

Remarque: nitrites présents dans l'eau potable ou purifiée = risque négligeable (littérature)



Facteurs de risque issus des principes actifs

Facteurs favorisants et limitants lors du procédé de fabrication de l'API



Facteurs favorisants / limitants pour la formation de nitrosamines lors du procédé de fabrication de l'API

Facteurs favorisant la formation des nitrosamines :

Chauffage

Conditions acides (pH 2-5)

Réaction en milieu liquide

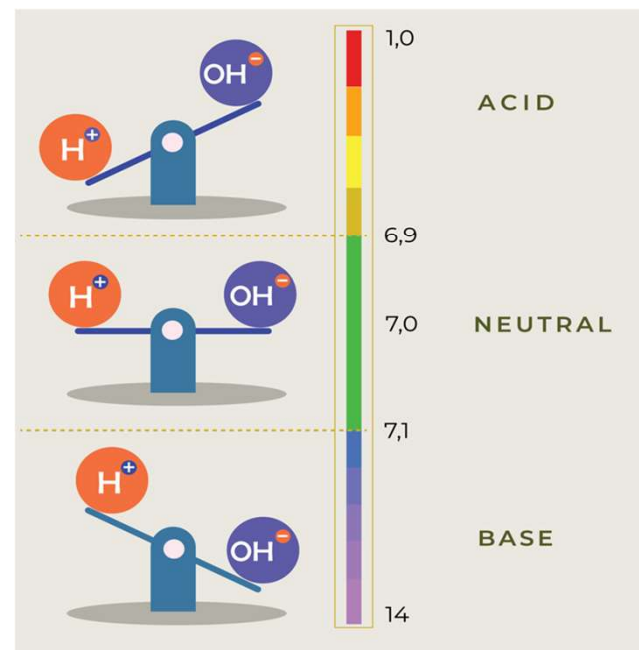


Facteurs limitants la formation des nitrosamines :

Température basse

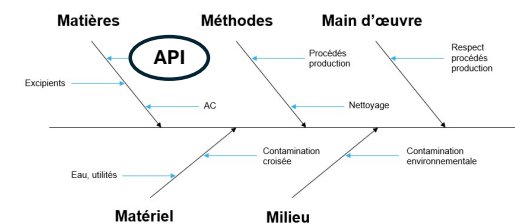
pH basique ou neutre

Conditions destructrices de nitrosamines
(ex. hydrogénation)



Facteurs de risque issus des principes actifs

Facteurs favorisants et limitants lors du procédé de fabrication de l'API appliqués à l'étude de cas



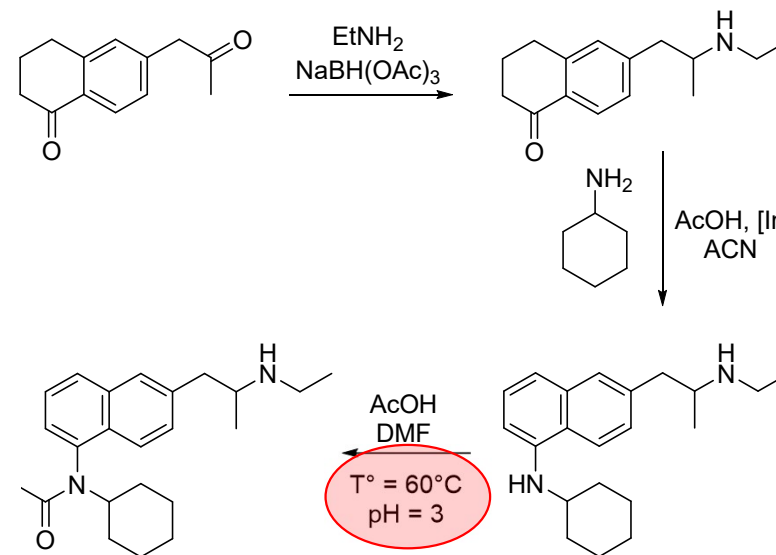
Facteurs favorisants / limitants pour la formation de nitrosamines lors du procédé de fabrication de l'API

Facteurs favorisant la formation des nitrosamines :

Chauffage

Conditions acides (pH 2-5)

Réaction en milieu liquide



Facteurs limitants la formation des nitrosamines :

Température basse

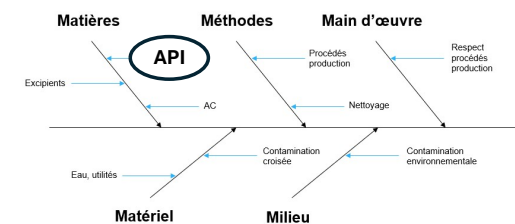
pH basique ou neutre

Conditions destructrices de nitrosamines
(ex. hydrogénation)

Pas de facteur limitant identifié dans le procédé de la Séfestépine

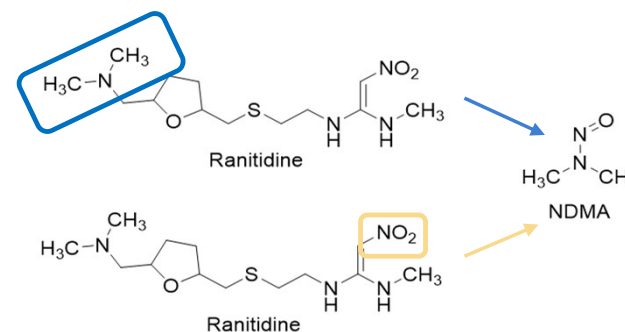
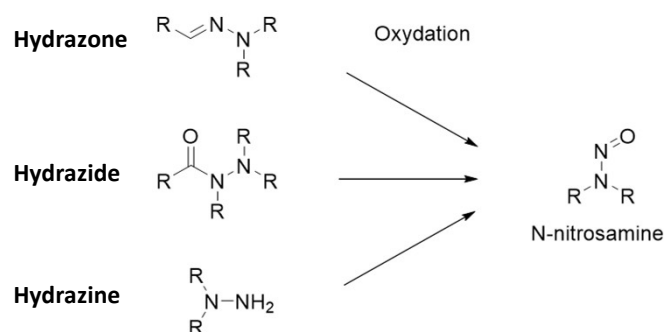
Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques lors du procédé de fabrication de l'API liés à des cas particuliers



Autres sources potentielles de nitrosamines dans l'API

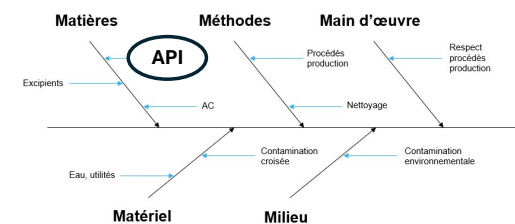
- Oxydation d'un groupe fonctionnel hydrazine (et apparentés)
- Formation de nitrosamines à pH basique en conditions particulières (par ex. en présence de formaldéhyde - composé carbonylé)*
- Dégradation spontanée du principe actif possédant une amine et une source nitrosante, au cours de sa durée de vie (ex : ranitidine)



* Org. Process Res. Dev. 2020, 24, 1558–1585: Pathways for N-Nitroso Compound Formation: Secondary Amines and Beyond

Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques lors du procédé de fabrication de l'API liés à des cas particuliers appliqués à l'étude de cas



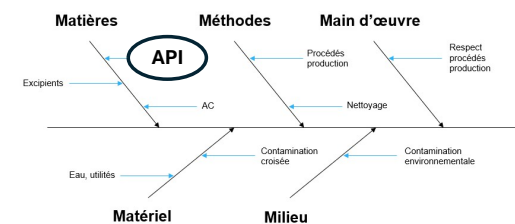
Autres sources potentielles de nitrosamines lors du procédé de fabrication de l'API

- Oxydation d'un groupe fonctionnel hydrazine (et apparentés)
- Formation de nitrosamines à pH basique en conditions particulières (par ex. en présence de formaldéhyde - composé carbonylé)*
- Dégradation spontanée du principe actif possédant une amine et une source nitrosante, au cours de sa durée de vie (ex : ranitidine)

Pas de risque identifié dans le procédé de la Séfestépine

Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques secondaires lors du procédé de fabrication de l'API



Contamination involontaire par des nitrosamines

→ Utilisation de matières contaminées par des nitrosamines (solvants, réactifs, catalyseurs...)



Une attention particulière doit être apportée aux matières recyclées

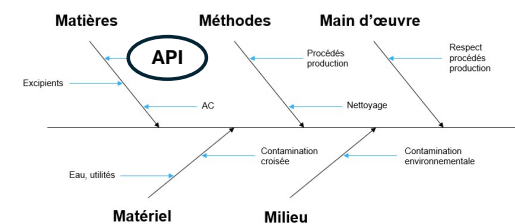
→ Utilisation d'équipements partagés avec un nettoyage insuffisant pour éliminer des nitrosamines



Facteurs de risque issus des principes actifs

Risques secondaires lors du procédé de fabrication de l'API

appliqués à l'étude de cas



Contamination involontaire par des nitrosamines

→ Utilisation de matières contaminées par des nitrosamines (solvants, réactifs, catalyseurs...)



Une attention particulière doit être apportée aux matières recyclées

Pas de risque identifié dans le procédé de la Séfestépine (pas de matière recyclée)

→ Utilisation d'équipements partagés avec un nettoyage insuffisant pour éliminer des nitrosamines



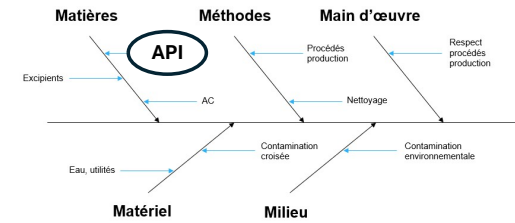
Equipements dédiés: pas de risque de contamination croisée

Facteurs de risque issus des principes actifs

Données issues du fabricant

Informations transmises par le fabricant d'API

- Document type APIC
- Evaluation de risque du fabricant d'API
- Conclusion de l'évaluation de risque du fabricant d'API



REPORT ON THE RISK OF POTENTIAL PRESENCE OF NITROSAMINE IMPURITIES

ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT

Name: _____
Material code(s): _____

MANUFACTURER (refers to the current manufacturing process; nitrosamine impurities to limit related regulations published by the current manufacturing process)

Name: _____
Address: _____

(Optionally indicate name / job)

* Name and position: _____
* E-mail address: _____
* Postal address: _____

Declaration:
I, the undersigned, declare that the information contained in this document is true and correct to the best of my knowledge and belief.

Date: _____
(Optionally sign) Signature and stamp: _____

Document ID: _____

4 RISK EVALUATION METHODOLOGY

The risk evaluation for potential presence of nitrosamines has been conducted taking into account the following dimensions [severity, probability, detectability].

5 SUMMARY OF ITEMS REVIEWED FOR THE RISK EVALUATION (includes justification and risk evaluation outcome)

(INTERNAL INSTRUCTION ONLY. SHOULD BE DELETED. For each of the following items, indicate whether a risk for presence of nitrosamines has been identified or not. In each case consider the item's potential as a direct source of nitrosamines and/or source of nitrosamine precursors, which could subsequently pose a risk of nitrosamine formation. Please consider presence of quaternary amines and nitrosatable substances for the risk evaluation results in Chapter 7. Provide justification as to why the response is yes or no. For additional information regarding presence of nitrosating agents and nitrosatable substances in the API, please refer to Chapter 7.)

Note:
Please note that below Summary table (Table 1) is done based on CMDh/439/2022 (Template for nitrosamine RE)¹ for convenience of drug product manufacturer and to transparently demonstrate that the risk evaluation has been performed based on the current version of the EMA Q&A document² and all risk factors related to active substance are sufficiently addressed in the risk evaluation itself.

Table 1: Summary of items reviewed for the risk evaluation, justification and risk outcome

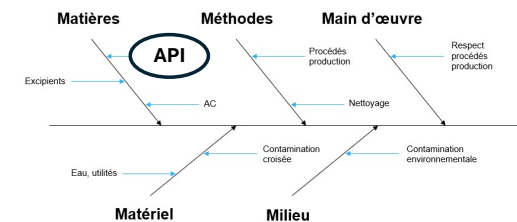
Currently identified risk factors for presence of nitrosamines (Q4 of EMA/409816/2020)	Risk for presence of nitrosamines identified? (Yes / No / NA)
Risk factors related to the manufacture of the active substance: 1. Use of nitroso salts and esters (e.g. NaNO ₂ , KNO ₂ nitrites), or other nitrosating agents (e.g. nitroso halides, nitrosophosphorus salts, nitrogen oxides, nitro alcohols, hydroxylated nitro alcohols, Epoxides, nitro nitroso sulfonamides), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process. Sources for secondary or tertiary amines can also be starting materials, intermediates, reagents, solvents (e.g. DMF, DMAc and NMP) and catalysts, which contain amine functionality, amine impurities (e.g. quaternary ammonium salts) or which are susceptible to degradation to reveal amines.	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Justification: _____
2. Nitrite formation by oxidation of hydroxylamine or nitrite release from nitro-aromatic precursors (e.g. by flogga de-nitration), in the presence of secondary or	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Justification: _____

¹ CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the AM, 5/3/2022
² Return on Nitrosamines, CMDh/112/2019, Rev. 06, May 2022 and The template for nitrosamine risk evaluation, CMDh/439/2022, May 2022
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/1>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/2>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/3>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/4>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/5>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/6>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/7>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/8>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/9>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/10>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/11>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/12>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/13>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/14>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/15>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/16>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/17>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/18>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/19>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/20>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/21>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/22>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/23>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/24>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/25>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/26>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/27>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/28>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/29>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/30>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/31>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/32>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/33>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/34>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/35>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/36>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/37>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/38>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/39>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/40>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/41>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/42>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/43>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/44>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/45>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/46>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/47>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/48>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/49>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/50>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/51>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/52>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/53>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/54>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/55>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/56>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/57>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/58>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/59>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/60>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/61>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/62>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/63>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/64>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/65>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/66>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/67>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/68>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/69>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/70>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/71>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/72>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/73>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/74>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/75>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/76>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/77>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/78>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/79>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/80>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/81>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/82>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/83>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/84>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/85>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/86>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/87>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/88>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/89>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/90>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/91>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/92>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/93>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/94>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/95>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/96>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/97>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/98>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/99>
<https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/05/22/220517/100>

188

Facteurs de risque issus des principes actifs

Données issues du fabricant appliquées à l'étude de cas



Informations transmises par le fabricant d'API

- Document type APIC
- Evaluation de risque du fabricant d'API
- Conclusion de l'évaluation de risque du fabricant d'API

NDMA :

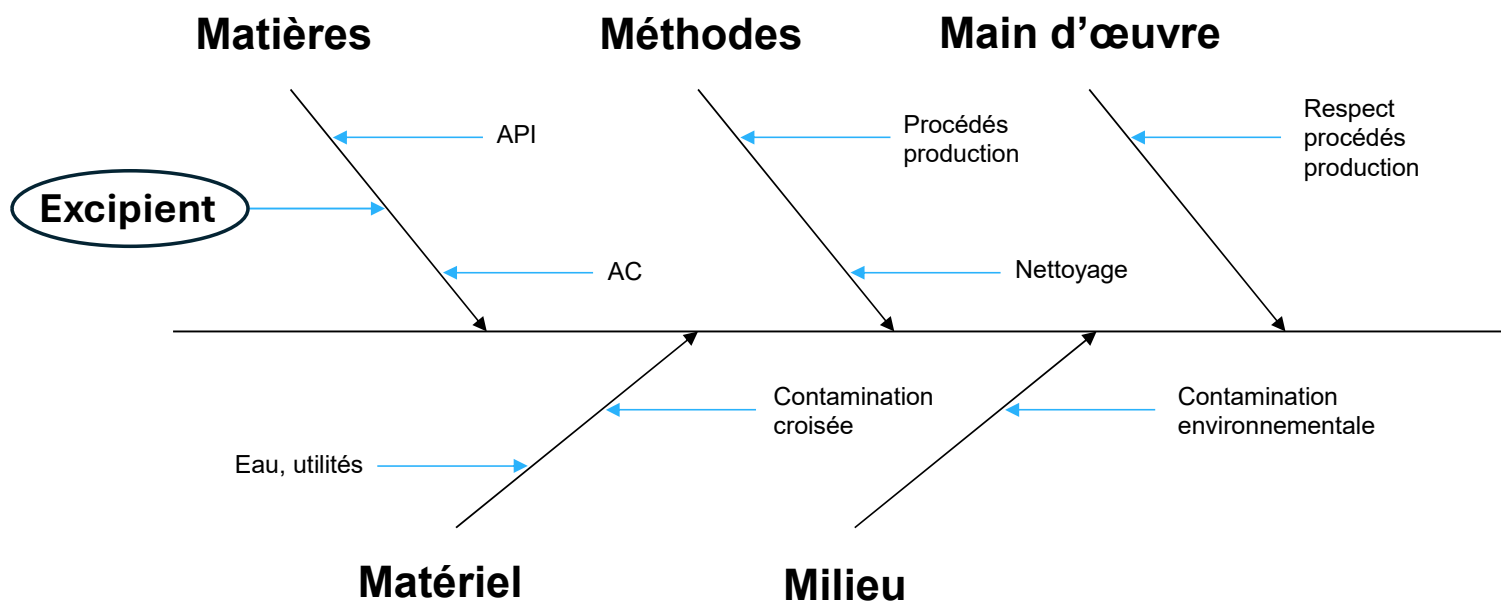
- Risque potentiel de présence NDMA lié à l'utilisation de DMF à la dernière étape + nitrites de la cyclohexamine
- Résultats sur 5 lots d'API de taille industrielle :

Lot	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5
Teneur en NDMA	< LOD (3 ppb)	< LOD (3 ppb)	< LOD (3 ppb)	< LOD (3 ppb)	< LOD (3 ppb)

- Conclusion : NDMA non détectée donc risque de formation considéré comme négligeable

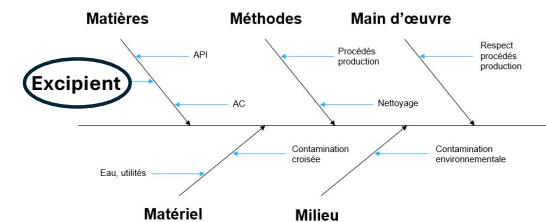
Nitroso-séfestépine : Pas d'information du fabricant d'API

Step 1 : évaluation de risque



Facteurs de risque issus des excipients

Risques principaux lors du procédé de fabrication de l'excipient



Cas des excipients de synthèse chimique :

→ Cf. slide sur les risques principaux des principes actifs

Cas des excipients naturels avec étape de synthèse :

→ Ajout d'agents nitrosants dans le procédé de synthèse

→ Présence d'amines vulnérables

Exemple : excipients issus de l'huile de coco



Cas des excipients issus d'une fermentation :

→ Ajout d'agents nitrosants dans le milieu nutritif

→ Présence d'amines vulnérables

Cas des excipients de source végétale :

→ Ajout de nitrates en très forte concentration lors de la production (Risque de traces d'engrais pour la croissance des végétaux)

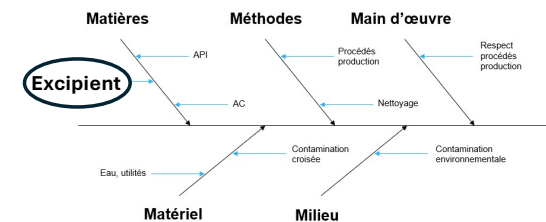
→ Présence d'amines vulnérables naturelles

→ Ajout de nitrites comme conservateur



Facteurs de risque issus des excipients

Risques faibles lors du procédé de fabrication de l'excipient



Cas des excipients issus de source minérale

→ Exemple : Talc

Cas des excipients issus de source pétrochimique

→ Exemple : Vaseline ou Propylène glycol

Cas des extraits végétaux sans synthèse chimique

→ Exemple : Huile essentielle (Composés carbonés type Terpènes)



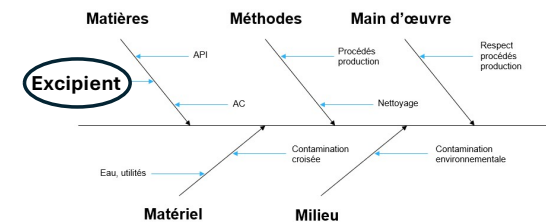
*Questionnaire IPEC non reçu ?
Pas de panique !!!*



Regarder le procédé de fabrication et la formule chimique de l'excipient.

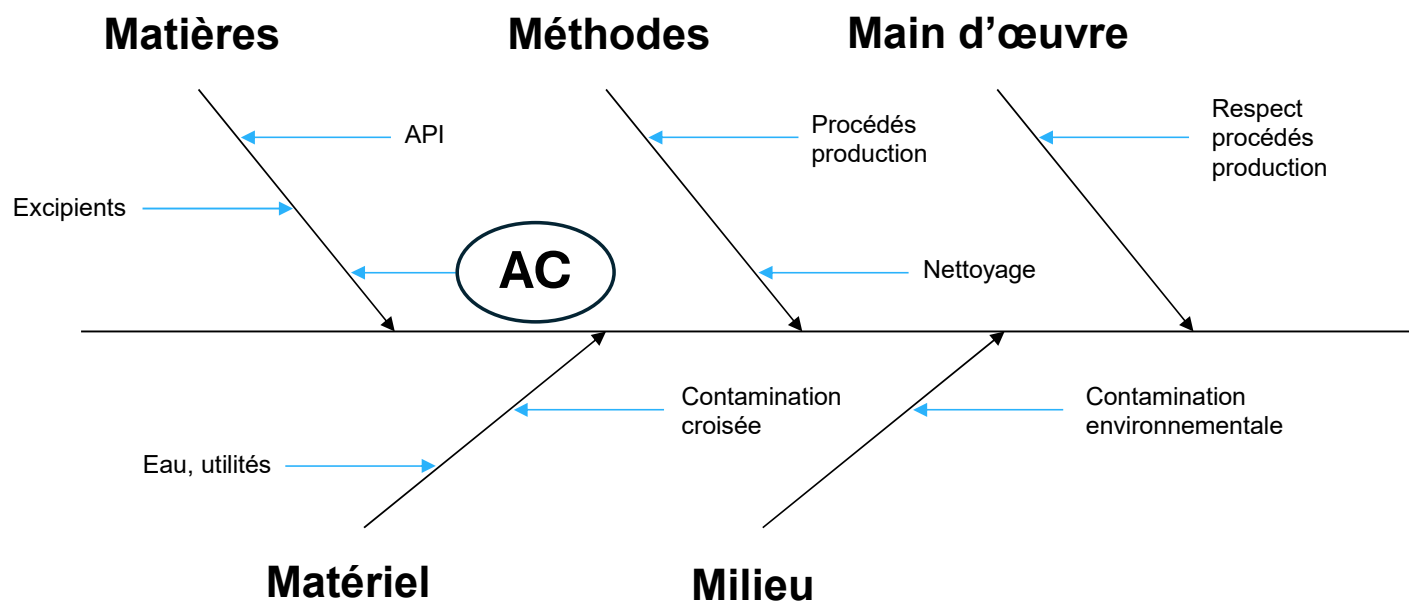
Facteurs de risque issus des excipients

Risques principaux lors du procédé de fabrication de l'excipient **appliqués à l'étude de cas**

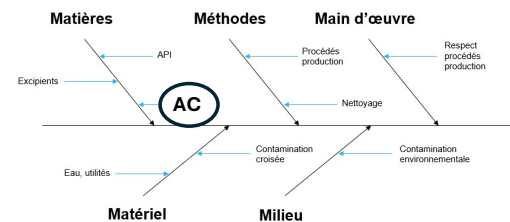


Excipient	Catégorie	Conclusion du fournisseur
Hypromellose	Excipient d'origine végétale avec étape de synthèse	Pas de risque de formation de nitrosamines.
Lactose monohydraté	Excipient de source animale	Pas de risque de formation de nitrosamines.
Povidone	Excipient de synthèse chimique, ayant un atome d'azote dans sa formule	Des résultats d'analyses de recherche de nitrosamines génériques ont été transmises par le fournisseur : absence de nitrosamine détectée (LOD = 30 ppb)
Glycolate d'amidon sodique	Excipient d'origine végétale avec étape de synthèse	Pas de retour du fournisseur. Absence d'azote dans la formule.
Silice colloïdale	Excipient minéral	Pas de risque de formation de nitrosamines.
Stéarate de Magnésium	Excipient d'origine végétale avec étape de synthèse	Pas de risque de formation de nitrosamines.
Eau purifiée (éliminée)	-	NA

Step 1 : évaluation de risque



Facteurs de risque issus des articles de conditionnement



Utilisation de matériaux à risque :

- **Blisters** utilisant des films d'aluminium contenant de la nitrocellulose et des encres contenant des amines

Formation of nitrosamines in a lidding foil containing nitrocellulose

Lidding foil with/without nitrocellulose primer

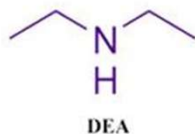


+

Printing ink with secondary amines DMA and DEA as NIAS



+



Sample	Nitrocellulose	NDMA formation	NDEA formation
Lidding foil 100 mg FDF + printing ink	NO	NO	NO
Lidding foil 200 mg FDF + printing ink	YES	YES	YES

Sample	Nitrocellulose	NDMA formation	NDEA formation
Lidding foil 100 mg FDF + DEA	NO	NO	NO
Lidding foil 200 mg FDF + DEA	YES	NO	YES



International Journal of Pharmaceutics Volume 618, 25 April 2022, 121687

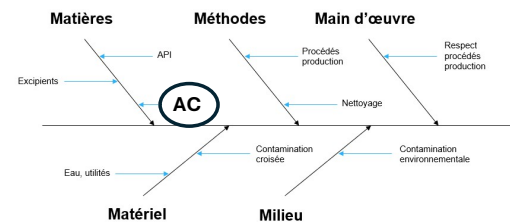
Nitrocellulose blister material as a source of N-nitrosamine contamination of pharmaceutical drug products

- Caoutchouc

Pour la fabrication du caoutchouc, des accélérateurs contenant des amines comme le diéthylthiocarbamate, la thiourée ou le thiuram sont utilisés lors de la vulcanisation. Ces substances peuvent libérer des amines secondaires (diméthylamine, diéthylamine), qui sont des précurseurs de nitrosamines.



Facteurs de risque issus des articles de conditionnement appliqués à l'étude de cas



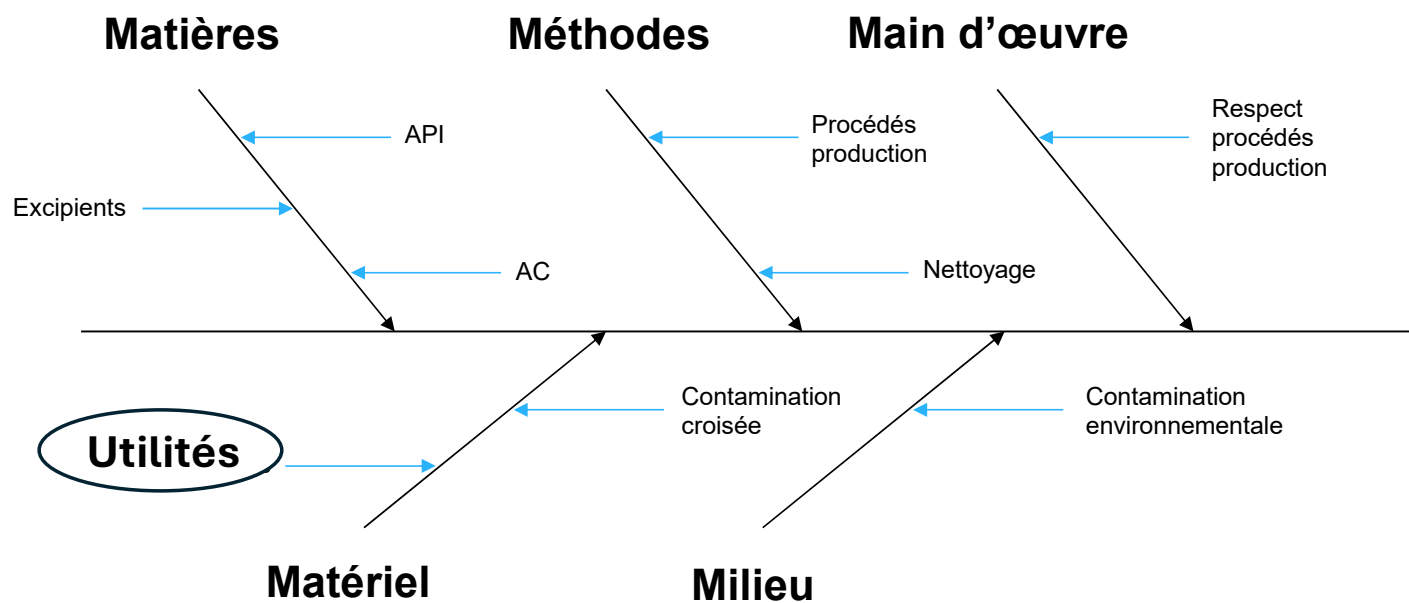
Utilisation de matériaux à risque :

- Le fournisseur indique que les blisters contiennent des films d'aluminium dont le support d'impression est en nitrocellulose.
- Les encres peuvent contenir des amines : diéthylamine et diméthylamine



Suite à nos investigations, il a donc été identifié un risque de présence de diéthylamine et diméthylamine dans l'encre, pouvant induire la formation de NDEA et NDMA en raison de la présence de nitrocellulose

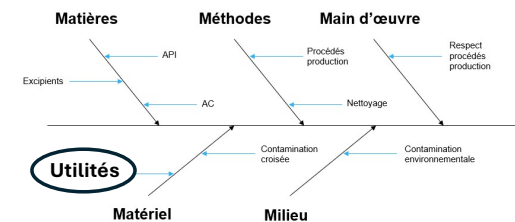
Step 1 : évaluation de risque



Facteurs de risque issus des utilités



Nitrites présents dans l'eau potable ou purifiée = risque négligeable (littérature)



Cas de l'eau potable :

→ Vérifier la méthode de désinfection : présence d'amines suite étapes d'oxydation ? chloration ?

ex : monochloramine (NH_2Cl) pouvant former de la NDMA : procédé interdit en France

→ Vérifier l'environnement industriel

ex : zone industrielle polluée dans son sous-sol (exemple : NMOR résiduelle)



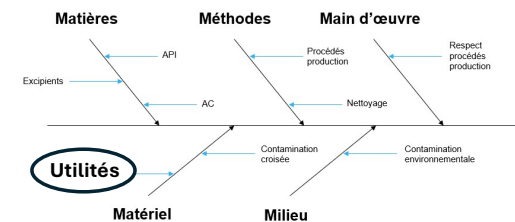
Cas de l'eau purifiée :

→ Vérifier le système de traitement : présence d'amines ?

ex : résine échangeuse d'anions à base d'ammonium



Facteurs de risque issus des utilités appliqués à l'étude de cas



Cas de l'eau potable :

→ Vérifier la méthode de désinfection : présence d'amines suite étapes d'oxydation ? chloration ?

ex : monochloramine (NH_2Cl) pouvant former de la NDMA

Production de produit fini en France : non applicable

→ Vérifier l'environnement industriel

ex : zone industrielle polluée dans son sous-sol (exemple : NMOR)

Absence de sites industriels à risque à proximité : non applicable



Cas de l'eau purifiée :

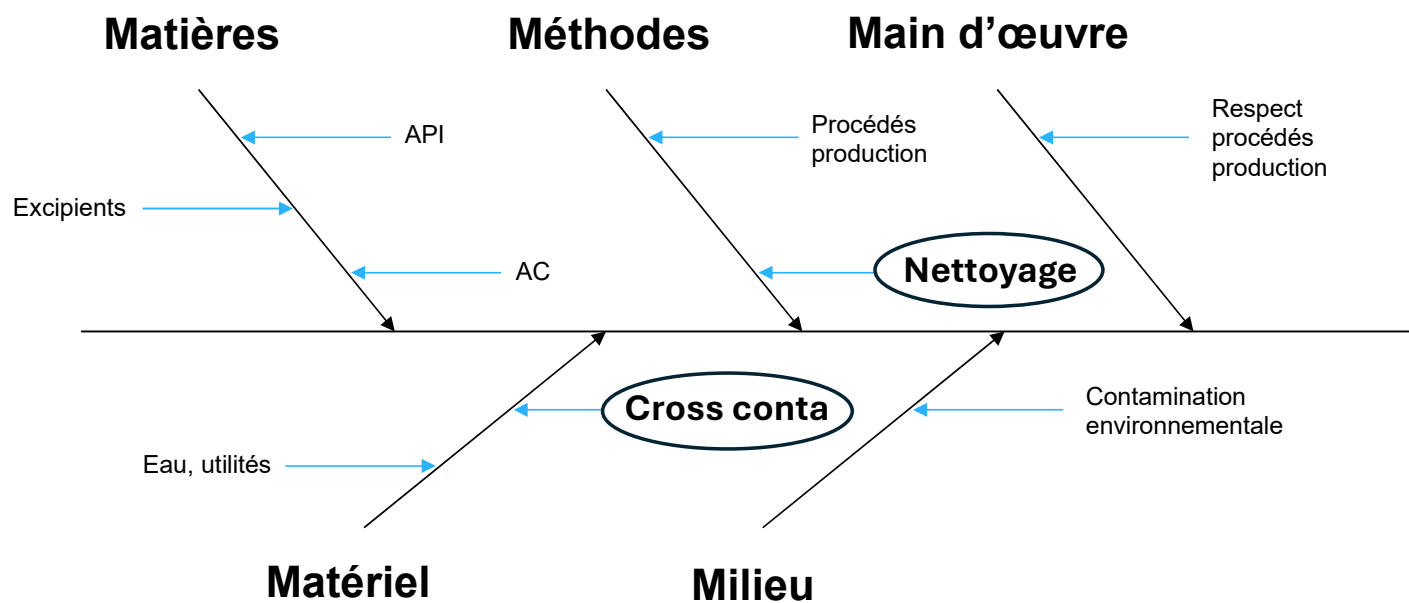
→ Vérifier le système de traitement : présence d'amines ?

ex : résine échangeuse d'anions à base d'ammonium

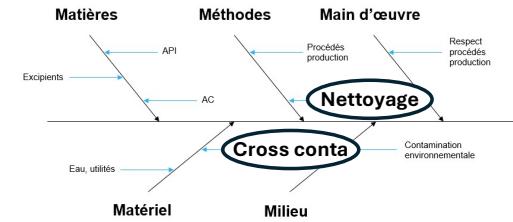
Utilisation d'osmose inverse, pas de présence d'amines



Step 1 : évaluation de risque



Facteurs de risque issus des équipements



Nettoyage :

Utilisation de détergents à risque



Nettoyage validé sur la présence résiduelle de détergents ? --> OK

Sinon, vérifier la composition des détergents et demander le questionnaire IPEC



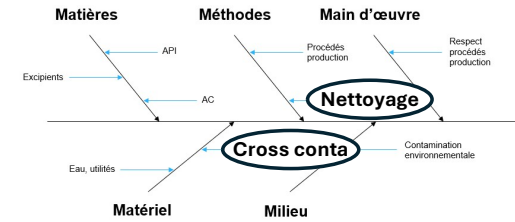
Contamination croisée :

Utilisation d'équipements partagés sans nettoyage approprié

Ligne dédiée ou nettoyage validé sur la présence résiduelle de principes actifs ? --> Ok



Facteurs de risque issus des équipements appliqués à l'étude de cas



Nettoyage :

Utilisation de détergents à risque

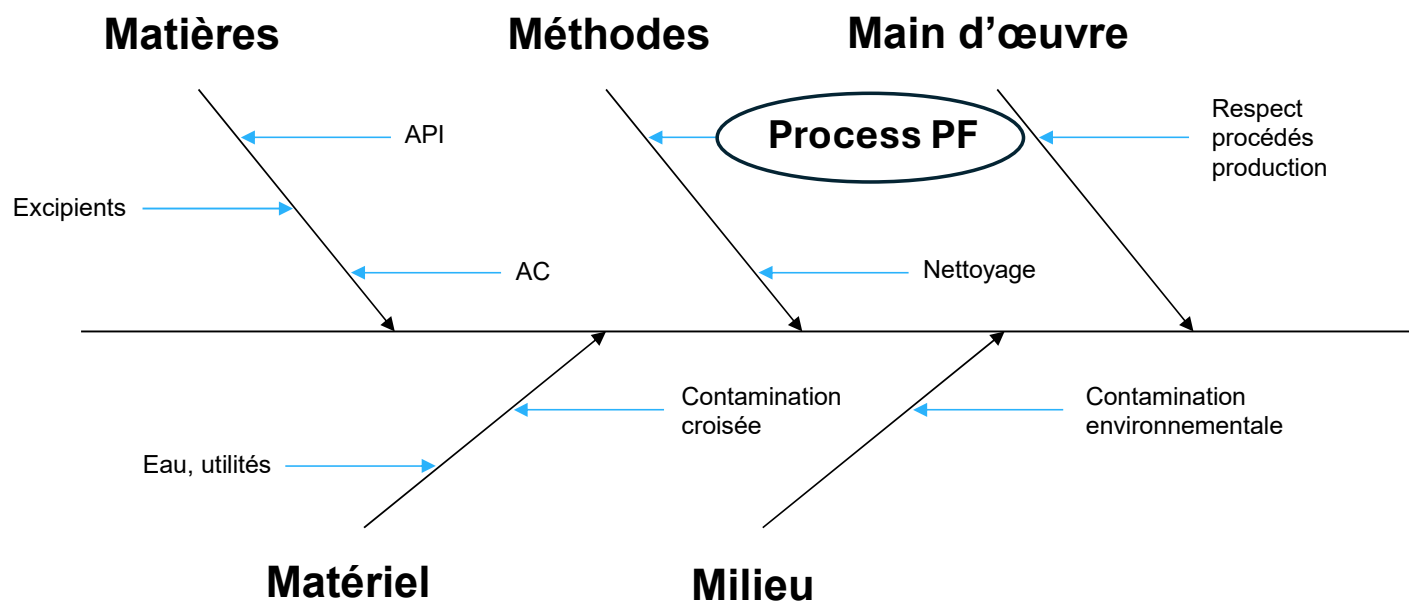
→ Nettoyage validé concernant les détergents : traces de contaminants dans traces de détergents donc risque négligeable

Contamination croisée :

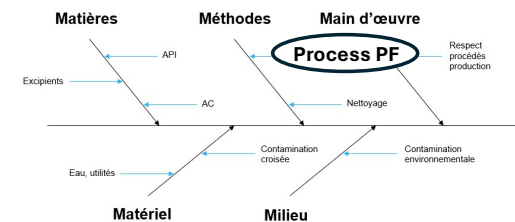
Utilisation d'équipements partagés sans nettoyage approprié

→ Nettoyage du PF validé : traces de contaminants dans traces de produit fini donc risque négligeable

Step 1 : évaluation de risque



Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF



❖ Faire le bilan des composés nitrosables et agents nitrosants issus des :

- Principes actifs
- Excipients
- Articles de conditionnement
- Utilités
- Equipements

Et ne pas oublier de vérifier les auxiliaires de fabrication !

❖ Faire le bilan des agents anti-oxydants :

- Principes actifs (ex. acide ascorbique)
- Excipients (ex. BHA*) ou composant de l'excipient (ex. BHT** dans la lanoline)

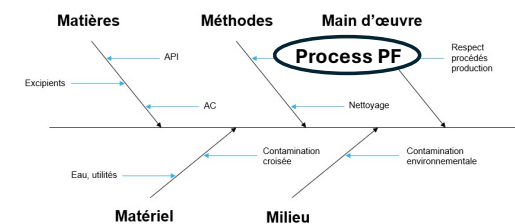
*BHA : Butylhydroxyanisole

**BHT : Butylhydroxytoluène

Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF appliqués à l'étude de cas

Composant/Utilité	Composés nitrosables ?	Présence d'agents nitrosants ?	Agents anti-oxydants ?
SEFESTEPINE	Oui : fonction amine secondaire	Non	Non
Hypromellose	Non	Oui (nitrites) : littérature, taux de nitrites transmis par le fournisseur	Non
Lactose monohydraté	Non	Oui (nitrites) : littérature, questionnaire IPEC	Non
Povidone	Non	Oui (nitrites) : littérature, taux de nitrites transmis par le fournisseur	Non
Glycolate d'amidon sodique	Non	Oui (nitrites) : littérature, attestation à faible valeur ajoutée	Non
Silice colloïdale	Non	Non	Non
Stéarate de Magnésium	Non	Oui (nitrites) : littérature, questionnaire IPEC	Non
Eau purifiée (composant, utilité)	Non	Non	Non
Blister	Oui : DMA, DEA	Oui (nitrocellulose) : littérature, attestation dûment justifiée	Non
Détergent	Non	Non	Non

Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF appliqués à l'étude de cas



Désignation composant	Taux connu de nitrites (mini-maxi)	Nombre de fournisseurs étudiés	Formule unitaire (mg/cpr)
Hypromellose	0,01 – 5,0 ppm*	5	250
Lactose monohydraté	0,07 – 1,7 ppm*	8	187,5
Povidone	0,1 – 2,3 ppm	5	30
Glycolate d'amidon sodique	279 – 285 ppm**	1	20
Stéarate de Magnésium	0,1 - 6,1 ppm	9	10

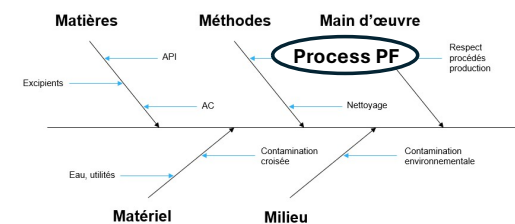
Conclusion: au regard de la formule unitaire, les excipients identifiés les plus à risque sont l'hypromellose, le lactose monohydraté et le glycolate d'amidon sodique

* Boetzel R and al.: *A nitrite excipient database: a useful tool to support N-Nitrosamine risk assessments for drug products*, J. Pharm. Sciences 112 (2023) 1615-1624

** Wu Y and al.: *Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility*, AAPS PharmSciTech, 206 Vol. 12, No. 4, December 2011

Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF

Facteurs favorisants et limitants



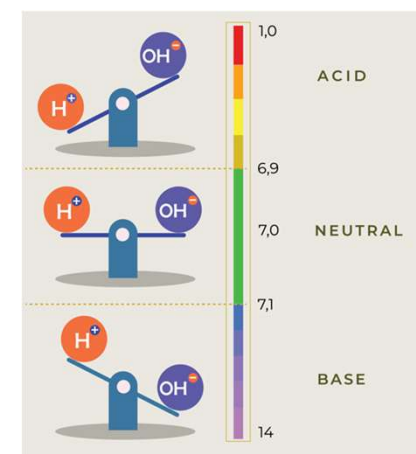
❖ Facteurs favorisant la formation des nitrosamines :

- Chauffage
- Conditions acides (pH 2-5)
- Réaction en milieu liquide ou semi-solide



❖ Facteurs limitants :

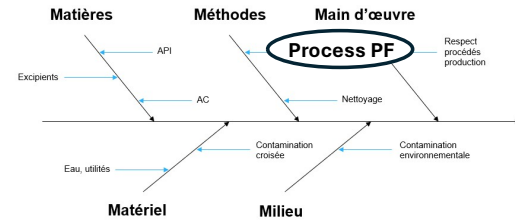
- Température basse
- pH basique ou neutre
- Réaction en milieu solide





Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF

Facteurs favorisants et limitants appliqués à l'étude de cas



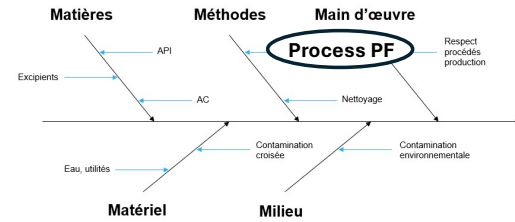
Chronologie des étapes de fabrication	Paramètres opératoires	Contrôles en cours de fabrication (IPC)
SEFESTEPINE Hypromellose Lactose monohydraté		Ouverture de maille (1mm)
Tamassage		
Mélange	Vitesse 100 rpm Durée 5 min	
Préparation de la solution de granulation : Povidone Eau purifiée		Apparence de la solution
Granulation	Vitesse 100 rpm Durée 10 min	
Calibration du grain humide		Ouverture de maille (4 mm)
Séchage	Température 65°C Durée 30 min	Humidité résiduelle
Calibration du grain sec		Ouverture de maille (1.5 mm)
Glycolate d'amidon sodique Silice colloïdale		
Tamassage		
Mélange phase externe	Vitesse 10 rpm Durée 10 min	Ouverture de maille (1.5 mm)

Chronologie des étapes de fabrication	Paramètres opératoires	Contrôles en cours de fabrication (IPC)
Magnesium stearate		Ouverture de maille (0.8 mm)
Tamassage		
Mélange fin	Vitesse 10 rpm Durée 5 min	Apparence Masse moyenne Uniformité de masse Epaisseur Dureté Friabilité Désintégration
Compression		
Blisters		Tightness, sealing, batch number, expiry date
Primary packaging		



Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF

Facteurs favorisants et limitants appliqués à l'étude de cas

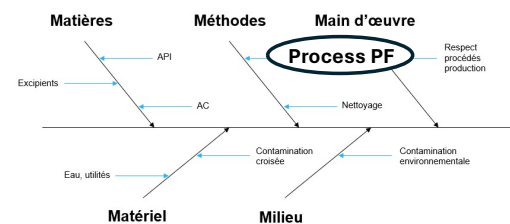


Chronologie des étapes de fabrication	Paramètres opératoires	Contrôles en cours de fabrication (IPC)
SEFESTEPINE Hypromellose Lactose monohydraté		Ouverture de maille (1mm)
Tamissage		
Mélange	Vitesse 100 rpm Durée 5 min	
Préparation de la solution de granulation : Povidone Eau purifiée		Apparence de la solution
Granulation	Vitesse 100 rpm Durée 10 min	
Calibration du grain humide		Ouverture de maille (4 mm)
Séchage	Température 65° Durée 30 min	Humidité résiduelle
Calibration du grain sec		Ouverture de maille (1.5 mm)
Glycolate d'amidon sodique Silice colloïdale		
Tamissage		
Mélange phase externe	Vitesse 10 rpm Durée 10 min	Ouverture de maille (1.5 mm)

Chronologie des étapes de fabrication	Paramètres opératoires	Contrôles en cours de fabrication (IPC)
Magnesium stearate		Ouverture de maille (0.8 mm)
Tamissage		
Mélange final	Vitesse 10 rpm Durée 5 min	Apparence Masse moyenne Uniformité de masse Epaisseur Dureté Friabilité Désintégration
Compression		
Blisters		Tightness, sealing, batch number, expiry date
Primary packaging		

Facteurs de risque issus du procédé de fabrication du PF

Facteurs favorisants et limitants appliqués à l'étude de cas



Facteurs favorisant la formation des nitrosamines :

Chauffage : séchage à 65°C

Conditions acides (pH 2-5)

Réaction en milieu liquide ou semi-solide : **suspension aqueuse**

Facteurs limitants :

Température basse

pH basique ou neutre

Réaction en milieu solide

Pas de facteurs limitants

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Conclusion step 1



Suite à l'évaluation des risques, certaines nitrosamines ont été identifiées comme potentiellement présentes dans le médicament.



Risque de présence de la nitrosamine...	Composants incriminés	Root cause potentielle identifiée	Conclusion de l'évaluation de risque, dans le PF
NDMA	Substance active	Utilisation de DMF lors de la dernière étape de synthèse, pouvant se dégrader en diméthylamine (amine vulnérable) avec présence de nitrites dans l'API (cyclohexamine) (Rq : DMF et cyclohexamine éliminés en fin de synthèse, non présents dans l'API)	Analyses déjà réalisées dans l'API par le fabricant d'API Résultats : $C_{(NDMA)}$ dans l'API : < 3 ppb (ND) → $C_{(NDMA)}$ dans le PF : < 1,5 ppb Absence de risque car << 10% AL

→ **Pas d'action complémentaire nécessaire**

Conclusion step 1 (suite)



Autre nitrosamine potentiellement présente :



Risque de présence de la nitrosamine...	Composant incriminé	Root causes potentielles identifiées	Conclusion de l'évaluation de risque, dans le PF
Nitroso-séfestépine	API et Produit fini	Synthèse de l'API Structure de l'API avec amine vulnérable + présence de nitrites dans certains excipients : hypromellose (+), lactose monohydraté (+), glycolate d'amidon sodique (+++) + conditions favorisantes (granulation humide avec séchage à 65°C)	Risque nécessitant des analyses confirmatoires Root cause exacte à confirmer si nitro-séfestépine détectée

→ Plan d'action à communiquer aux autorités

Conclusion step 1 (suite)



Autres nitrosamines potentiellement présentes :



Risque de présence des nitrosamines...	Composants incriminés	Root cause potentielle identifiée	Conclusion de l'évaluation de risque, dans le PF
NDMA et NDEA	Conditionnement primaire	Présence de nitrocellulose dans le primer d'impression et d'amines dans les encres du blister	<p>Risque nécessitant analyses confirmatoires</p> <p>Root cause exacte à confirmer si NDMA et/ou NDEA détectées</p>

→ Plan d'action à communiquer aux autorités

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- **Analyses confirmatoires**
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants



Objectif = réalisation de tests confirmatoires **afin de confirmer (ou non) la présence des nitrosamines considérées à risque** à l'issue de la step 1.

Pour cela, nous avons besoin de :

1. Définir les limites applicables
2. Développer et valider une méthode appropriée
3. Générer des résultats représentatifs



Step 2 (suite)



1. Définir les limites applicables

- ❖ Utiliser les Acceptable Intake (AI) des bases de données ou en calculer de nouvelles
- ❖ Calculer les limites applicables à partir de ces "apports" acceptables

AI pour le cas pratique :

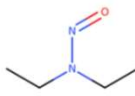

NDMA et NDEA : AI incluses dans l'Appendix 1 du Q&A EMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH

1 September 2024
EMA/293879/2024/Rev. 6
Non-clinical Working Party (NcWP)

Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines
Appendix 1 to 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

The below acceptable intake levels (AIs) have been established by the Non-clinical Working Party (NcWP) and, where applicable, determined using the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA). These limits are applicable only if a FP contains a single N-nitrosamine. The source refers to potential presence of nitrosamine impurities with structures derived from active substances or their related impurities. This does not mean that the impurity will be found in all products or pharmaceutical forms containing the named API. Please refer to [Q&A](#) on the risk factors for the presence of nitrosamines for further details.

Structure	Name	IUPAC name	SMILES	CAS RN	Synonym	Source	CPCA Category	AI (ng/day)	Note	Publication date
	N-nitroso-diethylamine	N,N-diethylnitrosous amide	CCN(CC)N=O	55-18-5	NDEA			26,5	Low molecular weight nitrosamines with sufficiently robust toxicological data to serve as points of departure for derivation of other AIs by SAR and read-across. Not all of these impurities have been found in medicines, not necessarily related to the structure of the active substance or its related impurities. Limit based on the harmonic mean TD50 database included on the carcinogenic potency database (CPDB).	01/06/2020
	N-nitroso-dimethylamine	N,N-dimethylnitrosous amide	CN(C)N=O	62-75-9	NDMA			96	Low molecular weight nitrosamines with sufficiently robust toxicological data to serve as points of departure for derivation of other AIs by SAR and read-across. Not all of these impurities have been found in medicines, not necessarily related to the structure of the active substance or its related impurities.	01/06/2020

AI_(NDEA) = 26,5 ng/jour

AI_(NDMA) = 96 ng/jour

Remarque :
AI Harmonisées
entre EMA, FDA et
Health Canada 😊

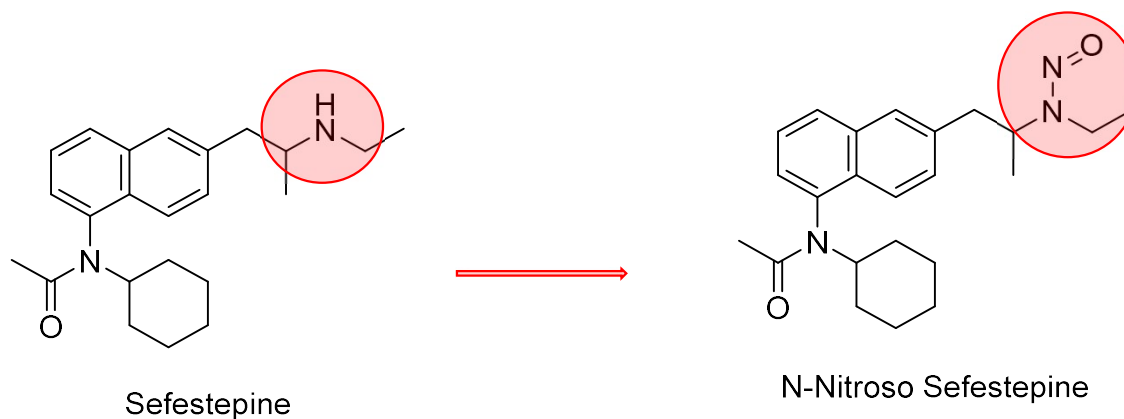
Step 2 (suite)



AI pour le cas pratique (suite) :

Nitroso-séfestépine : incluse dans aucune base publique → **approche CPCA selon l'Appendix 2**

Approche CPCA ? = réalisation d'un scoring de la nitroso-SEFESTEPINE via un outil « open source » :

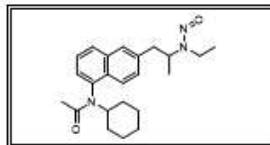


Calculer le score d'activité de la nitrosamine

= Score H α + Score éléments désactivateurs + Score éléments activateurs



CPCA Classification ver.4.2
 Name of the product: Sefestepine
 Writer: Julie Paoletti
 Note: NA



* For chemical information and draw structure (<https://pub-chem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Credit: Yosuke Mino & Lucas Mauriz

Please input the information of the product in the boxes.

1. Does N-Nitrosamine have any hydrogens on its α -carbons?
 Yes
 No

2. Does N-Nitrosamine have more than one α -hydrogen on one or both sides of N-nitroso group?
 Yes
 No

3. Does N-Nitrosamine have a tertiary α -carbon?
 Yes
 No

Category: **not decided (move to next)**
 AI = **-** ng/day

H α

4. Please check the following features included in the compounds.
 4-1. α -Hydrogen Score
 What count of Hydrogen Atoms on Each α -carbon, Lowest First?
 Score:

4-2. Deactivating Feature Score
 Carboxylic acid group anywhere on molecule?
 Score:

What ring system is included?
 Score:

Chains of ≥ 5 consecutive non-hydrogen atoms (cyclic or acyclic) on both side of acyclic N-nitroso group?
 Not more than 4 atoms in each chain may be in the same ring?
 Score:

Electron-withdrawing group** bonded to α -carbon of N-nitroso group (cyclic or acyclic)?
 Score:

Hydroxyl group bonded to β -carbon*** of N-nitroso group (cyclic or acyclic)?
 Score:

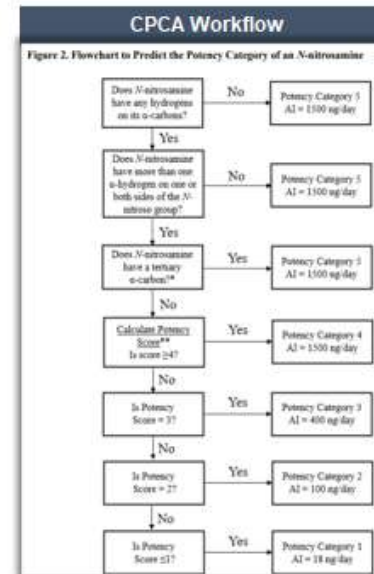
4-3. Activating Feature Score
 Aryl group bonded to α -carbon (i.e., benzylic or pseudo-benzylic substituent on N-nitroso group)?
 Score:

Methyl group bonded to β -carbon (cyclic or acyclic)?
 Score:

Potency Score:
 Category:
 AI = ng/day

Score final, catégorie, AI

<https://nitrosamines.usp.org/t/cpca-calculation-tool-excel-based-updated/6958>
 (Forum USP : outil de Mino et Mauriz)



Deactivating Feature	Example	Individual Deactivating Feature Score
Carboxylic acid group anywhere on molecule		-3
N-nitroso group in a pyrrolidine ring		-3
N-nitroso group in a 6-membered ring containing at least one sulfur atom		-3
N-nitroso group in a 5- or 6-membered ring*		-2
N-nitroso group in a morpholine ring		-1
N-nitroso group in a 7-membered ring		-1
Chains of ≥ 5 consecutive non-hydrogen atoms (cyclic or acyclic) on both side of acyclic N-nitroso group. Not more than 4 atoms in each chain may be in the same ring		-1
Electron-withdrawing group** bonded to α -carbon on <u>only one</u> side of N-nitroso group (cyclic or acyclic)		-1
Electron-withdrawing groups** bonded to α -carbons on <u>both</u> sides of N-nitroso group (cyclic or acyclic)		-2
Hydroxyl group bonded to β -carbon*** on <u>only one</u> side of N-nitroso group (cyclic or acyclic)		+1
Hydroxyl group bonded to β -carbon*** on <u>both</u> sides of N-nitroso group (cyclic or acyclic)		+2

Count of Hydrogen Atoms on Each α -Carbon, Lowest First	Example	α -Hydrogen Score
0,2		5
0,3		2
1,2		3
1,3		3
2,2		1
2,3		1

* A score of 3 applies when the methylene α -carbon is not part of an aryl group. If the methylene α -carbon is part of an aryl group, a score of 3 should be applied.

Activating Feature	Example	Individual Activating Feature Score
Aryl group bonded to α -carbon (i.e., benzylic or pseudo-benzylic substituent on N-nitroso group)		+1
Methyl group bonded to β -carbon (cyclic or acyclic)		+1

α tertiaire = relié à 3 autres atomes de carbone

Step 2 (suite)

Détermination des Acceptable Limit (AL) à partir des *Acceptable Intake (AI)*

❖ Dans le produit fini :

Nitrosamines	<i>Acceptable Intake</i> (ng/jour)	Dose Journalière Maximale (g/jour)	<i>Acceptable Limit</i> (ng/g*)
Nitroso-séfestépine	400 ng/j	4 cp x 1g = 4 g/j	400/4 = 100 ng/g
NDMA	96 ng/j	4 cp x 1g = 4 g/j	96/4 = 24 ng/g
NDEA	26,5 ng/j	4 cp x 1g = 4 g/j	26,5/4 = 6,6 ng/g



Applicables à notre cas d'étude

❖ Dans la substance active:

Nitrosamines	<i>Acceptable Intake</i> (ng/jour)	Dose Journalière Maximale (g/jour)	<i>Acceptable Limit</i> (ng/g*)
Nitroso-séfestépine	400 ng/j	4 cp x 0,5 g = 2 g/j	400/2 = 200 ng/g
NDMA	96 ng/j	4 cp x 0,5 g = 2 g/j	96/2 = 48 ng/g
NDEA	26,5 ng/j	4 cp x 0,5 g = 2 g/j	26,5/2 = 13,2 ng/g

A éviter, ou n'utiliser que si la nitrosamine provient exclusivement de l'API

*1 ng/g = 1 ppb

Step 2 (suite)

2. Développer et valider une méthode appropriée

- ❖ Utilisation d'une technique recommandée : UHPLC-MS/MS
- ❖ LOQ ciblée lors du développement de la méthode
→ idéalement 10% de l'acceptable limit
- ❖ Validation de la méthode selon les recommandations ICH Q2(R2)

LOQ ciblées dans notre cas pratique :

- ✓ Nitroso-séfestépine : 10 ng/g (10% de l'AL)
- ✓ NDMA : 2 ng/g (limite technique de l'équipement et légèrement < 10% de l'AL)
- ✓ NDEA : 2 ng/g (limite technique de l'équipement, < AL mais > 10% de l'AL)



Step 2 (suite)

3. Générer des résultats représentatifs

Choix des lots PF :

- ❖ Proportionnel au risque
- ❖ 10 % des lots annuels ou 3 lots (valeur la plus élevée)
- ❖ Lots nouvellement produits et lots proche péremption
- ❖ Si possible, fabriqués avec des lots de matières premières différents



Lots identifiés dans notre cas pratique :

Médicament avec de faibles volumes (tuberculose multirésistante) et péremption de 3 ans

→ Moins de 5 lots fabriqués par an : 3 lots testés

Choix de : 1 lot proche de sa péremption : lot n°1 (date de fabrication 03/2020)

2 lots fraîchement produits : lot n°2 et lot n°3 (dates de fabrication 06/2022)

Step 2 (suite)

3. Générer des résultats représentatifs (suite)

Réalisation des analyses sur nos 3 lots de médicament :



Nitrosamines	Acceptable Limit (ng/g*)	Résultats (ng/g*)	Conformité par rapport à l'AL
Nitroso-séfestépine	NMT 100 ng/g	Lot 1: 60 ng/g Lot 2 : 28 ng/g Lot 3 : 32 ng/g	Conforme Conforme Conforme
NDMA	NMT 24 ng/g	Lot 1 : < 2 ng/g (<LOQ) Lot 2 : < 2 ng/g (<LOQ) Lot 3 : < 2 ng/g (<LOQ)	Conforme Conforme Conforme
NDEA	NMT 6,6 ng/g	Lot 1 : 9,5 ng/g Lot 2 : 6,8 ng/g Lot 3 : 5,4 ng/g	Non conforme Non conforme Conforme

*1 ng/g \approx 1 ppb

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Conclusion step 2

Interprétation des résultats générés

Confronter les résultats obtenus vis-à-vis des requis réglementaires :



Nitrosamine	Acceptable Limit	Résultats Max observés	Root cause potentielle identifiée lors de l'évaluation de risque	Conclusion
NDMA	NMT 24 ng/g	< 2 ng/g (< LOQ)	Risque lié exclusivement au blister : nitrocellulose dans le primer d'impression + amines dans les encres	<p>NDMA < LOQ et LOQ < 10% de l'AL</p> <p>Présence de NDMA dé-risquée Arrêt des tests 😊</p>

Q10 du Q&A EMA *"It is considered that the presence of one or more N-nitrosamines at < 10% of their respective AI **constitutes a negligible toxicological risk**, and as such, they do not need to be specified."*

Conclusion step 2 (suite)



Interprétation des résultats générés

Nitrosamines	Acceptable Limit	Résultats Max observés	Root cause potentielle identifiée lors de l'évaluation de risque	Conclusion
NDEA	NMT 6,6 ng/g	9,5 ng/g > AL (144% de l'AL)	Risque lié exclusivement au blister : nitrocellulose dans le primer d'impression + amines dans les encres → Root cause à confirmer	Risque confirmé Poursuite des tests
Nitrosamines	Acceptable Limit	Résultats Max observés	Root causes potentielles identifiées lors de l'évaluation de risque	Conclusion
Nitroso-séfestépine	NMT 100 ng/g	60 ng/g > 10% AL et < AL	Risque lié à la synthèse de l'API Et présence d'amine vulnérable dans l'API en présence de nitrites issus des excipients et de facteurs favorisant lors du process du PF → Root cause précise à rechercher	Risque confirmé Poursuite des tests

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- **CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations**
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Step 3 – Mesures conservatoires



Objectif de ces mesures conservatoires ?

Garantir un accès aux traitements pour les patients tout en garantissant une qualité « acceptable » et sous contrôle pendant 3 ans.

Réduire les tensions d'approvisionnements (rappels de lots en raison d'un défaut qualité).

Mode opératoire ?

Mise en place d'un **plan de réduction des risques (mitigation plan)** incluant des actions correctives et/ou préventives (**CAPA plan**), pouvant induire des **variations**, le cas échéant.

À la suite de la communication du plan de réduction des risques aux autorités (fin Step 2):

- ❖ Prise en compte du retour éventuel des autorités
- ❖ Actualisation et suivi de l'implémentation du CAPA plan
- ❖ Maintien de la communication auprès des autorités en cas de dérive(s)

Step 3 – Mesures conservatoires (suite)



Mesures conservatoires

Définir les **spécifications applicables** pour la libération de routine des lots.

Pouvant être basée sur l'établissement d'une **limite provisoire (Interim limit)** afin d'éviter une rupture du médicament sur le marché.

Limite provisoire (« Interim limit »)

- ❖ Basée sur l'approche LTL (*Less Than Lifetime*)
- ❖ Basée sur les requis ICH M7(R2)
- ❖ Dépendante de la durée du traitement (limites allant du simple au double)
- ❖ Facteurs spécifiques dans le cas des nitrosamines (Q22 du Q&A EMA)

Treatment duration	Up to 12 months	>12 months
Interim limit	13.3 x AI*	6.7xAI*

Step 3 – Mesures conservatoires (suite)



Spécifications applicables lors de la libération des lots de PF

Nitrosamines	Acceptable Limit (ng/g*)	Résultats MAX observés en Step 2 (ng/g*)		Spécifications applicables lors de la Step 3 (ng/g*)	
Nitroso-séfestépine	NMT 100 ng/g	60 ng/g	soit 60% de la AL	Pas de limite provisoire nécessaire NMT 100 ng/g	
NDEA	NMT 6,6 ng/g	9,5 ng/g	soit 144% de la AL	Limite provisoire nécessaire (car résultat maximal observé supérieur à la limite acceptable)	6,7 x 6,6 = NMT 44 ng/g

Rq: Bascule de la « Acceptable Limit » lors de la Step 2 à la « Spécifications » lors de la Step 3

Rq : Q&A EMA Rev15 «Amendment of Q&A 22 to indicate that no variation should be submitted to implement temporary above AI limits in specifications»

***1 ng/g = 1 ppb**

Step 3 – Focus sur les pistes d'exploration pour la réduction du risque



❖ **Principe actif**

- Changement de fournisseur ou modification de la voie de synthèse

❖ **Excipients**

- Changement de fournisseur ou modification du procédé de fabrication

❖ **Articles de conditionnement**

- Changement de fournisseur ou modification de la qualité des éléments du conditionnement primaire



❖ **Utilités**

- Modification du système de traitement

❖ **Equipements**

- Changement de détergent ou optimisation du nettoyage des équipements

❖ **Procédé de fabrication du PF**

- Ajout d'anti-oxydant (reformulation) ou remplacement par un autre excipient comparable (reformulation, suppression si pas d'impact pharmaco-technique, tel que colorant ou arômes)

Step 3 - investigations

❖ Objectif de ces investigations ?

Récolte de preuves formelles pour démontrer des causes de formation dans le PF.

❖ Mode opératoire ?

Vérification des données déjà disponibles (steps 1 et/ou 2) et interprétation au regard des nouvelles données générées (step 3) :



Nitrosamines	« Root cause » probable identifiée Step 1	Conclusion Step 2	Investigations Step 3
Nitroso-séfestépine	À confirmer (composant incriminé lors de la revue des facteurs de risque = produit fini)	Risque confirmé Poursuite des tests	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la matière première → substance active • Dans le produit fini → au cours du procédé de fabrication • Dans le produit fini → au cours des études de stabilité
NDEA	À confirmer (composant incriminé lors de la revue des facteurs de risque = conditionnement primaire)	Risque confirmé Poursuite des tests	<ul style="list-style-type: none"> • Dans le produit fini → au cours du conditionnement primaire

Step 3 – investigations (suite)

1/ Recherche des causes de formation de Nitroso-séfestépine dans l'API

Rappel des conclusions de l'évaluation de risque du fabricant d'API (step 1)

- ❖ Pas de risque identifié de formation de nitroso-séfestépine
- ❖ ...mais absence de donnée supportant sa conclusion

Des analyses complémentaires sur cette matière première sont donc nécessaires, au regard de celles générées sur les 3 lots de PF

- ❖ Choix de la méthode ?
 - Développement par un prestataire analytique d'une méthode LC-MS/MS
- ❖ Choix des lots ?
 - tous ceux ayant été mis en œuvre dans les 3 lots de PF testés (step 2)



Step 3 – investigations (suite)



1/ Recherche des causes de formation de Nitroso-séfestépine dans l'API (suite)

Interprétation des résultats générés

Nitrosamines	Acceptable Limit (ng/g*) Dans le PF	Résultats MAX observés en Step 2 (ng/g*) Dans le PF		Acceptable Limit (ng/g*) Dans l'API	Résultat observé en Step 3 (ng/g*) Dans l'API		Conclusion
Nitroso-séfestépine	NMT 100 ng/g	60 ng/g	soit 60% de la AL	NMT 200 ng/g	< 20 ng/g	Soit < 10% de la AL	Absence de cette nitrosamine dans l'API

*1 ng/g²³⁴ = 1 ppb

Step 3 – investigations (suite)

2/ Recherche des causes de formation de Nitroso-séfestépine au cours du procédé de fabrication PF

Aucune donnée déjà disponible lors des steps 1 ou 2!

Des données sont donc à générer:

- ❖ Choix du plan d'échantillonnage ?
 - Prélèvements au cours du procédé lors des étapes ayant été identifiées comme facteurs de risque lors de la step 1

- ❖ Choix de la méthode ?
 - UHPLC-MS/MS employée à libération (cf. mesure conservatoire)

- ❖ Choix des lots ?
 - Des analyses sont programmées pour la prochaine campagne de production (lot n° 4).



Step 3 – investigations (suite)



2/ Recherche des causes de formation de Nitroso-séfestépine au cours du procédé de fabrication PF (suite)

Interprétation des résultats générés

Nitrosamines	Acceptable Limit (ng/g*)	Résultats obtenus lors step 2 (ng/g*)	Spécifications applicables (ng/g*)	Résultat observé en Step 3 (ng/g*) sur le lot n°4	Conclusion
Nitroso-séfestépine	NMT 100 ng/g	Lot 1: 60 ng/g Lot 2: 28 ng/g Lot 3: 32 ng/g	NMT 100 ng/g	Mélange avant granulation : < 2 ng/g (<LOQ) Mélange après granulation : 4 ng/g Granulés après séchage : 31 ng/g Après compression : 29 ng/g	La granulation suivie du séchage entraînent tous deux la formation de cette nitrosamine

*1 ng/g²³⁶ = 1 ppb

Step 3 – investigations (suite)

3/ Recherche des causes de formation de Nitroso-séfestépine lors du stockage du PF



Aucune donnée déjà disponible lors des steps 1 ou 2 sur la dégradation de la Nitroso-séfestépine.
Des données sont donc à générer:

❖ Choix du plan d'étude?

➤ Nitroso-séfestépine suivi en conditions accélérées 40° C/ 75% RH

Rq : pas de nécessité d'inclure l'analyse de la NDEA (cf littérature)

❖ Choix de la méthode ?

➤ UHPLC-MS/MS employée lors des tests confirmatoires et mesure conservatoire

❖ Choix des lots ?

➤ Des analyses sont programmées pour la prochaine campagne de production (lot n° 4).

➤ Des analyses sont programmées pour l'ensemble des lots de PF encore présents en chambre climatique (soit les plus récents : lots n° 2 et 3).

Step 3 – investigations (suite)



3/ Recherche des causes de formation de Nitroso-séfestépine lors du stockage du PF (suite)

Interprétation des résultats générés

Nitrosamines	Spécifications applicables lors Step 3 (ng/g*)	Conditions 40°C/ 75% RH	T0 lors de l'enquête	T3 mois lors de l'enquête	T6 mois lors de l'enquête	Conclusion
Nitroso-séfestépine	NMT 100 ng/g	Lot 4	29 ng/g (T0)	45 ng/g (T3)	68 ng/g (T6)	Confirmation de la dégradation de l'API en nitroso-séfestépine au cours du stockage, tout en restant conforme au critère d'acceptation.
		Lot 3	32 ng/g (T6corr)	N/A (T9corr)	72 ng/g (T12corr)	
		Lot 2	28 ng/g (T6corr)	N/A (T9corr)	85 ng/g (T12corr)	

*1 ng/g²³⁸ = 1 ppb

Step 3 – investigations (suite)

4/ Recherche des causes de formation de NDEA lors du conditionnement

Aucune donnée déjà disponible lors des steps 1 ou 2.

Des données sont à générer:

- ❖ Choix du plan d'échantillonnage ?
 - Prélèvements avant et après conditionnement sous blisters imprimés

- ❖ Choix de la méthode ?
 - UHPLC-MS/MS employée lors des tests confirmatoires et mesure conservatoire

- ❖ Choix des lots ?
 - Des analyses sont programmées pour la prochaine campagne de production (lot n° 4).



Step 3 – investigations (suite)

4/ Recherche des causes de formation de NDEA lors du conditionnement (suite)



Interprétation des résultats générés

Nitrosamines	Acceptable Limit (ng/g*)	Résultats obtenus Step 2 (ng/g*)	Spécifications applicables Step 3 (ng/g*)	Résultat observé sur le lot n°4 (ng/g*)	Conclusion
NDEA	NMT 6,6 ng/g	Lot 1: 9,5 ng/g Lot 2: 6,8 ng/g Lot 3: 5,4 ng/g	NMT 44 ng/g (Rq: limite provisoire)	Comprimés <u>non</u> conditionnés < 2 ng/g (< LOQ) Comprimés conditionnés : 7 ng/g	La mise sous blister imprimé entraîne la formation de cette nitrosamine

*1 ng/g²⁴⁰ = 1 ppb

Step 3 – conclusions des investigations réalisées lors de la 1^{ère} phase du plan CAPA

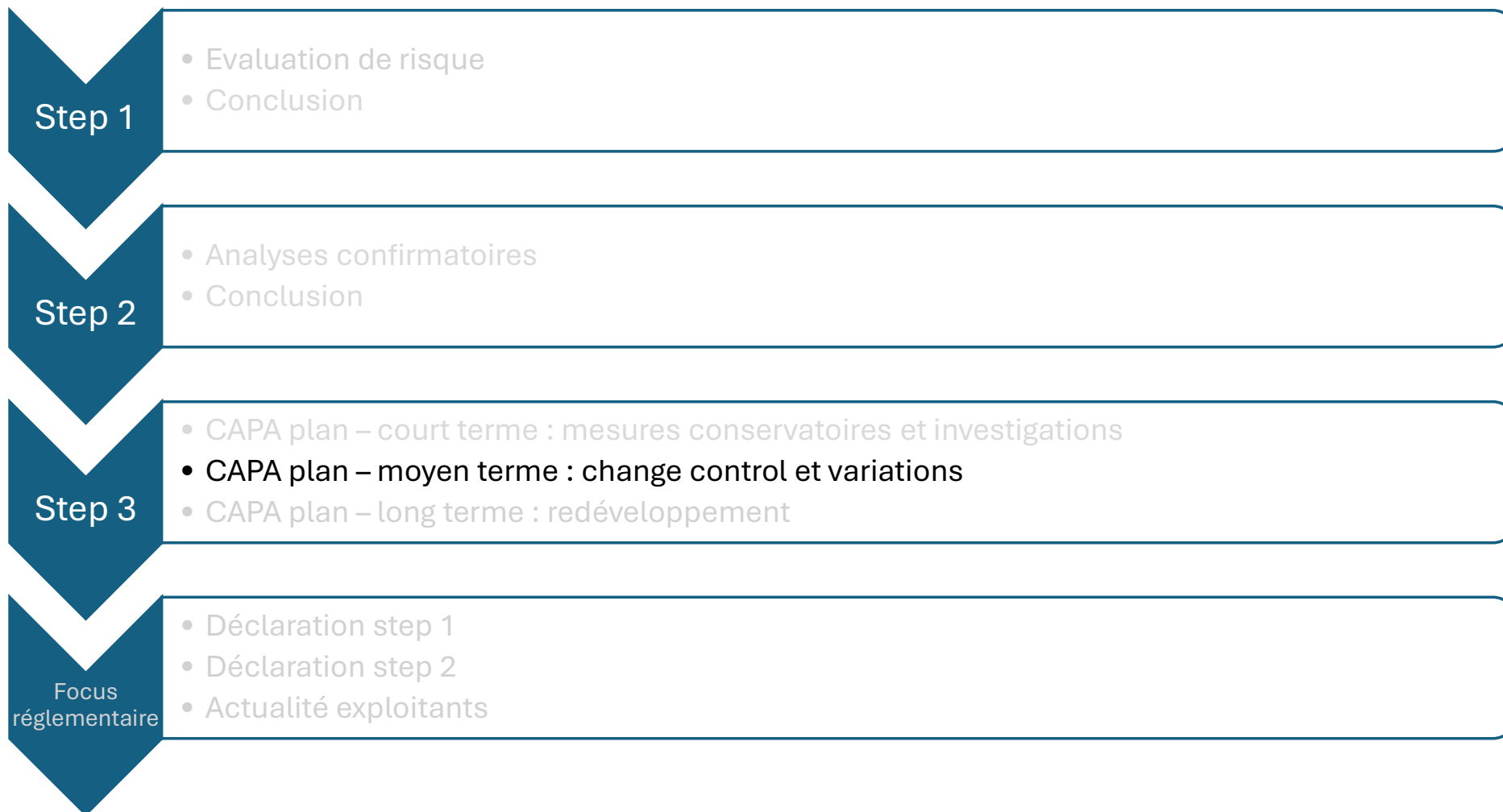
Nitrosamine	Hypothèse émise Step 1	Conclusion de l'évaluation de risque Step 1	Résultats MAX observés Step 2	Conclusion des tests confirmatoires Step 2	Pistes d'investigation Step 3	Résultats MAX observés Step 3	Conclusion des investigations Step 3
Nitroso-séfestépine	Structure API (amine vulnérable) avec présence de nitrites dans certains excipients (hypromellose, lactose, glycolate d'amidon sodique), en conditions favorisantes (granulation humide avec séchage à 65° C)	Risque nécessitant analyses confirmatoires	60% de la AL dans le PF	Risque confirmé Poursuite des tests	Dans la matière première → substance active	< 10% de la AL dans l'API	Absence de cette nitrosamine dans l'API
					Dans le produit fini → au cours du procédé de fabrication	31% de la AL dans le PF	La granulation suivie du séchage entraîne tous deux la formation de cette nitrosamine
					Dans le produit fini → au cours des études de stabilité	En 6 mois, augmentation de 29 à 68% de la AL dans le PF	Confirmation de la dégradation de l'API en nitroso-séfestépine au cours du stockage, tout en restant conforme au critère d'acceptation

Root cause désormais connue = La Nitroso-séfestépine est une impureté de dégradation de la séfestépine, qui se forme en conditions favorisantes.

Step 3 – conclusions des investigations réalisées lors de la 1^{ère} phase du plan CAPA

Nitrosamine	Hypothèse émise Step 1	Conclusion de l'évaluation de risque Step 1	Résultats MAX observés Step 2	Conclusion des tests confirmatoires Step 2	Pistes d'investigation Step 3	Résultats MAX observés Step 3	Conclusion des investigations Step 3
NDEA	Présence de nitrocellulose dans le blister	Risque nécessitant analyses confirmatoires	144% de la AL dans le PF	Risque confirmé Poursuite des tests	Dans le produit fini → au cours du conditionnement primaire	16% de la limite provisoire dans le PF (soit 106% de la AL)	La mise sous blister imprimé entraîne la formation de cette nitrosamine

Root cause désormais connue = La mise sous blister imprimé entraîne la formation de NDEA dans le produit fini.



Step 3 – Change control et variations

À la suite des investigations menées lors de la première tranche du plan CAPA, ce dernier est mis à jour :



Nitrosamine	Root cause connue (conclusion Step 3)	Réconciliation analytique	Stratégie de contrôle ?
NDEA	La mise sous blister imprimé entraîne la formation de NDEA dans le produit fini.	Après conditionnement, dans le PF : <ul style="list-style-type: none"> • Atteint 106% de la AL • Atteint 16% de la spécification à libération (limite provisoire) 	Homologation d'une nouvelle référence et/ou fournisseur d'aluminium avec une qualité « nitrocellulose free »



Step 3 – Change control et variations (suite)



Avec les actions suivantes qui en découlent :

Identification et qualification d'un nouveau fournisseur :

- ❖ Mise à jour du contrat technique avec mention d'une référence de blister sans nitrocellulose
- ❖ Vérification de la « machinabilité » et amendement du master de production
- ❖ Vérification d'un impact éventuel sur le module 3 :
 - ❖ dans notre cas d'étude, pas d'impact vs contenu section 3.2.P.7 (spécifications et spectre IR décrits → NTA Part II.C.3 datant de 1968 non modifiée)
- ❖ Planification de nouveaux tests confirmatoires
 - ❖ avec un abandon de la limite provisoire pour les spécifications applicables
 - ❖ lors de la prochaine campagne de production mettant en œuvre ce nouveau fournisseur (lot n° 5)
- ❖ Arrêt de la mesure conservatoire
- ❖ Traçabilité et maîtrise de ces changements par la procédure de « Change Control »

Dé-risqué



Step 3 – Change control et variations (suite)

À la suite des investigations menées lors de la première tranche du plan CAPA, ce dernier est mis à jour :



Nitrosamine	Root cause connue (conclusion Step 3)	Réconciliation analytique	Stratégie de contrôle ?
Nitroso-séfestépine	La Nitroso-séfestépine est une impureté de dégradation de la séfestépine, qui se forme en conditions favorisantes.	<p><u>Lot 1</u> 60% de la AL (sortie proche péremption à 25°C/60%HR)</p> <p><u>Lot 2</u> Dans le cp à T6corr (40°C/75%HR) : 28% de la AL Dans le cp à T12corr (40°C/75%HR) : 85% de la AL</p> <p><u>Lot 3</u> Dans le cp à T6corr (40°C/75%HR) : 32% de la AL Dans le cp à T12corr (40°C/75%HR) : 72% de la AL</p> <p><u>Lot 4 :</u> Dans les grains séchés : 31% de la AL Dans le cp (T0) : 29% de la AL Dans le cp à T3 (40°C/75%HR) : 45% de la AL Dans le cp à T6 (40°C/75%HR) : 68% de la AL</p>	Intégration du dosage de cette impureté comme test de routine

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Dans un premier temps, *statu quo* : continuer de contrôler la nitroso-séfestépine en routine sur tous les lots à libération et lors des études de stabilité (commerciales et ICH).

A terme, de nouveaux travaux peuvent être envisagés pour réduire, si possible, les facteurs favorisant la formation de cette impureté de dégradation (passage en « skip testing », voir son omission).

- ❖ Piste 1 : reformulation avec remplacement d'un ou plusieurs fournisseurs d'excipients à risque par un ou des fournisseur(s) alternatif(s)
- ❖ Piste 2 : redéveloppement des étapes de granulation et de séchage (équipements? paramètres opératoires?)
 - Modification et revalidation du procédé.
- ❖ Piste 3 : reformulation avec l'ajout d'un antioxydant
 - Modification et revalidation du procédé + revalidation *a minima* de la méthode UHPLC-MS/MS (spécificité).



Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- **Déclaration step 1**
- Déclaration step 2
- Actualité exploitants

Déclaration step 1 aux autorités

Communication auprès des autorités

→ **Template Word step 1** (ici positif)
à déclarer auprès des autorités.

Il inclut un planning à transmettre aux autorités (date de début/fin de réalisation des tests confirmatoires et date de soumission de ces résultats).

Rq : pouvant être versé en Additional Data du Module 1 (si négatif, lors d'un prochain dépôt de variation par exemple)

Template for the notification of step 1 risk evaluation outcome: risk identified

01/03/2021

SFSTP
17, rue de l'Amiral Hamelin
75116 Paris

RE: Risk evaluation outcome: confirmation of risk of nitrosamine presence identified

Dear Madam, Sir

I herewith confirm that, having performed the requested risk evaluation applying principles outlined in
in CHMP's Article 5 (3) opinion EMEA-H-A5(3)-1490, the product **SEFESTEPINE 500 mg, tablets, NL12345**, was identified to be at risk of presence of nitrosamines.

Confirmatory testing is planned to start on **01/06/2021** and is expected to be completed by **01/06/2022** . An update will be provided by **01/09/2022**.

I herewith attach the completed excel spreadsheet.

I herewith confirm that the review performed was adequately documented and risk evaluation documentation can be made available upon request.

Yours sincerely,

Signature of authorised contact person

Guillaume DELSART
Qualified Person

Déclaration step 1 aux autorités (suite)



Communication auprès des autorités

Post-AMM ?

→ **Fichier Excel step 1** (ici positif) à compléter et à transmettre aux autorités

Rq : rappel de la chaîne d'approvisionnement du médicament, et de la date prévisionnelle de rendu des résultats

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Marketing Authorisation Holder (name and address)	Type of product (e.g finished product, API)	Product name	API/intermediate API name	Marketing Authorisation Number	EU Procedure Number (for MRP/DCP products only)	API Manufacturer (name and address)	Finished Product Manufacturer (name and address)	Confirmatory testing timeline
SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	Finished product	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	01/06/2022

Déclaration step 1 aux autorités (suite)



extrait du

CMDh practical guidance for MAH (Rev21)

Annex: Member States' email addresses and links to published guidance

MS	Email address	Published guidance to be considered
AT	nat@basq.gv.at	https://www.basq.gv.at/en/companies/medicinal-products/quality-of-medicines#c20671
BE	N/A	<p>Step 1 – risk assessment:</p> <ul style="list-style-type: none"> No risk identified: https://www.famhp.be/en/nitrosamines_risk_evaluation_outcome_confirmation_of_no_risk_identified Risk of nitrosamine presence identified: https://www.famhp.be/en/nitrosamines_risk_evaluation_outcome_risk_of_nitrosamine_presence_identified <p>Step 2 – confirmatory tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> No nitrosamine detected: https://www.famhp.be/en/nitrosamines_step_2_confirmation_of_no_nitrosamine_detected Nitrosamine detected: https://www.famhp.be/en/nitrosamines_step_2_nitrosamine_detected
BG	nitrosamines@bda.bg	
CY	nitrosamines@pfs.moh.gov.cy	
CZ	nitrosaminy@sukl.cz	http://www.sukl.eu/posadavek-na-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-ke-zhodnoceni?lang=2
DE – BfArM	nitrosamines@bfarm.de	https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RV_STP/m-r/nitrosamin_2019-09-26.html
DE-PEI	esubmission@pei.de	https://www.pei.de/EN/newsroom/notifications/notifications-node.html
DK	nitrosamines@dkma.dk	
EE	nitrosamines@ravimiamet.ee	
EL	nitrosamines@eof.gr	https://www.eof.gr/web/guest/home?p_p_id=62_INSTANCE_0eNL&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=11&_62_INSTANCE_0eNL_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_0eNL_groupId=12225&_62_INSTANCE_0eNL_articleId=469953&_62_INSTANCE_0eNL_version=1.0
ES		https://sinaem.agedmed.es/registroComunAEMPS/Login.aspx
FI	nitrosamines@fimea.fi	
FR	nitrosamines@ansm.sante.fr	https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Procedure-pour-la-transmission-a-l-ANSM-des-resultats-de-l-evaluation-du-risque-de-presence-d-impuretes-nitrosamines-dans-les-medicaments-chimiques-Point-d-information
HR	nitrosamines@hzz.hr	
HU	nitrosamin@gygy.gov.hu	https://gygy.gov.hu
IE	nitrosamines@hpra.ie	https://www.hpra.ie/homepage/medicines/regulatory-information/medicines-authorisation/nitrosamine-impurities
IS	nitrosamines@ima.is	

Pour notre cas (ANSM), 2 canaux de communications :

Templates européens : nitrosamines@ansm.sante.fr

Formulaire ansm : 4 Portails accessibles [sur la page ansm dédiée](#)

- Step 1 – médicaments synthétiques
- Step 2 – médicaments synthétiques
- Step 1 – médicaments biologiques
- Step 2 – médicaments biologiques



Qui sommes-nous ?

Actualités

Bulletin officiel des actes, décisions et avis

Disponibilité des produits de santé

Vos démarches

Documents de référence

Actualisé le 15/10/2020

ACTUALITÉS > DÉCISIONS EUROPÉENNES > AVIS DU CHMP > PROCÉDURE POUR LA TRANSMISSION À L'ANSM DES RÉSULTATS...

PUBLIÉ LE 23/12/2019 - MIS À JOUR LE 06/01/2021

Procédure pour la transmission à l'ANSM des résultats de l'évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques et les médicaments biologiques



Déclaration step 1 aux autorités (suite)

01/03/2021 17:47

<https://iccnq.ansm.sante.fr/ModalisaForm>

Formulaire bien reçu. Merci de votre participation / Form well received. Thank you for your participation.

[Imprimer](#)

Vos réponses enregistrées

Questions	Réponses
N° NL / NL number	NL12345[non saisissable]
Spécialité / Product	SEFESTEPINE mg, comprimé [non saisissable]
Principes actifs / Active ingredients	Séfestépine [non saisissable]
Titulaire / Holder	SFSTP[non saisissable]
Risque identifié / Risk identified	Oui / Yes
Niveau de risque	Haut / High
PA1 - nom INN	Séfestépine
Date estimée début testing	01/06/2021
Date estimée fin testing	01/06/2022
Date de soumission de test	01/09/2022

[Retour](#)

Déclaration step 1 aux autorités (suite)

Graduation du risque

Des niveaux ont été prévus selon les sensibilités des autorités :

❖ En 3 niveaux : Faible / Moyen / Haut (ex : ANSM)

Permet de prioriser les efforts à fournir (par les autorités et titulaires d'AMM) au plus fort du « call for review »

Dans notre cas d'étude : **Risque Haut**

Posture « *worst case* » à adopter pour la protection des patients



Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- **Déclaration step 2**
- Actualité exploitants

Déclaration step 2 aux autorités



Communication aux autorités « dès que possible »

- ❖ C'est-à-dire ne pas attendre que la « root cause » soit formellement démontrée pour communiquer auprès des autorités
- ❖ C'est-à-dire ne pas attendre d'avoir un plan CAPA finalisé à 100% pour communiquer auprès des autorités
- ❖ **Template Word step 2** (ici positif) à déclarer auprès des autorités
- ❖ **Template Excel step 2** (ici positif) à déclarer auprès des autorités



Template for the notification of step 2 confirmatory testing outcome: confirmation of nitrosamine detected



01/09/2022

SFSTP
17, rue de l'Amiral Hamelin
75116 Paris

RE: Confirmatory testing outcome: confirmation of nitrosamine detected

Dear Madam, Sir

I herewith confirm that, having performed the requested confirmatory testing for the product SEFESTEPINE 500 mg, tablets - NL12345, the following nitrosamines were identified:

- NitrosoSéfestépine
- NDEA

NDEA is nitrosamines included in Appendix 1 to 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 (ref.doc EMA/409815/2020).

NitrosoSéfestépine is a newly identified nitrosamine which is not included in CHMP article 5 (3) opinion or EMA/CMDh Q&A on nitrosamines Appendix 1:

- The proposed AI is determined based on the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)
- Other data is submitted in support of the proposed AI (results of an Ames test, an in-vivo mutagenicity study or data supporting a read across approach).

The acceptable intake limit (AI) calculated is (report the calculated limit in ng and ppm):

Known nitrosamines	MDD = 4 tablets of 1g per day (g/day)	AI (ng/day)	Max allowed conc. in the FP [ng/g]	Max allowed conc. in the FP [ppb]
NDEA	4	26.5	6.6	6.6
NitrosoSéfestépine	4	400	100	100

I declare that the content of the nitrosamine (s) identified is (select one option):

exceeding the AI or exceeding the lifetime excess cancer risk of 1:100,000. Therefore, I enclose testing results in ppm and interim investigation report including, risk mitigating plan and benefit/risk assessment.

not exceeding the AI or the lifetime excess cancer risk of 1:100,000 but its content is above 10% the AI. I declare that I intend to submit the following variation scope <indicate scope> by <Indicate timeline>²

is consistently below 10% of the AI or the risk level of 1:100,000 and therefore no variation will be filed.

I confirm that the testing activities performed were adequately documented and related documentation can be made available upon request.

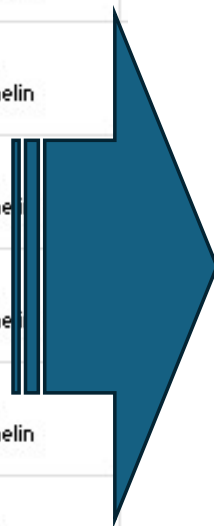
Yours sincerely,

Guillaume DELSART
Qualified Person

Un seul choix possible → se caler sur le risque le plus fort (ici la NDEA, donc 1^{ère} case cochée)

Exprimé en ng/g et en ppb comme demandé par ce template

	A	B	C	D	E	F	G
1	Marketing Authorisation Holder (name and address)	Product name	API name	Marketing Authorisation Number	EU Procedure Number (for MRP/DCP products only)	API Manufacturer (name and address)	Finished Product Manufacturer (name and address)
2	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
3	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
4	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
5	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
6	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
7	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
8	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
9	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
10	SFSTP 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SEFESTEPINE 500 mg, tablets	SEFESTEPINE	NL12345	N/A	SFSTP FineChem 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris	SFSTP SmartFactory 17, rue de l'Amiral Hamelin 75116 Paris
11							259
12							



Conclusion Step 2 (suite)

Fin = Plan de réduction des risques
(Conclusion Step 2)

Début = Graduation du risque
(Conclusion Step 1)

H	I	J	K	L	M	N
Product risk classification (from risk evaluation)	Product batch analysed	Nitrosamine detected	Acceptable intake (in ng and ppm)	Confirmatory test outcome (in ppm)	Root cause of identified (from the investigation performed)	Proposed next steps
High	Batch 1	NitrosoSéfestépine	Acceptable Intake = 400 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 100 ppb	60 ppb soit 60% de la limite	Not identified	investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch
High	Batch 1	NDMA	Acceptable Intake = 96 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 24 ppb	< 2 ppb soit < 10% de la limite	FP-Packaging materials	termination of investigations investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch
High	Batch 1	NDEA	Acceptable Intake = 26,5 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 6,6 ppb	9,5 ppb soit 144% de la limite	Not identified	investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch
High	Batch 2	NitrosoSéfestépine	Acceptable Intake = 400 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 100 ppb	28 ppb soit 28% de la limite	Not identified	investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch
High	Batch 2	NDEA	Acceptable Intake = 26,5 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 6,6 ppb	6,8 ppb soit 103% de la limite	Not identified	investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch
High	Batch 3	NitrosoSéfestépine	Acceptable Intake = 400 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 100 ppb	32 ppb soit 32% de la limite	Not identified	investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch
High	Batch 3	NDMA	Acceptable Intake = 96 ng/day; Acceptance Limit in the finished product = 24 ppb	< 2 ppb soit < 10% de la limite	FP-Packaging materials	investigation and CAPA definition are on going; interim AI can be assigned according EMA Q&A22; test included at release of each batch

Déclaration step 2 aux autorités (suite)

Quid des « next steps » dans le template Excel ?

= Plan de réduction des risques



exceeding the AI or exceeding the lifetime excess cancer risk of 1:100,000. Therefore, I enclose testing results in ppm and interim investigation report including, risk mitigating plan and benefit/risk assessment.

Concrètement ?

Plan CAPA définissant une **stratégie de contrôle** comprenant :

- ❖ Poursuite des tests → **investigations**
- ❖ Mise en place de **mesures conservatoires**
 - Dosage systématique de la Nitroso-séfestépine et de la NDEA à libération des lots
 - Libération de lots « sains »
- ❖ Correction et optimisation des processus existants → **Change control et variations**

Plan CAPA possible sur 3 ans

Le parti est pris de moduler les actions correctives et/ou préventives à court / moyen / long terme

Déclaration step 2 aux autorités (suite)

Communication aux autorités « dès que possible »

Remarques :

- ❖ Si la step 1 avait initialement identifié un **risque**, mais que des données nouvelles ont finalement montré une **absence de risque**, les titulaires d'AMM ne doivent pas re-déposer une step 1 (en plus de la step 2).
- ❖ A contrario, si la step 1 **n'avait pas identifié de risque**, mais que des données nouvelles ont montré qu'il y avait finalement un **risque**, les titulaires d'AMM doivent déclarer ce risque via la step 2.



Step 3 – variation

B.II.d) Contrôle du produit fini

B.II.d.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini	Conditions à remplir	Document fourni	
a) Resserrement des limites de spécification	1, 2, 3, 4	1, 2	
b) Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle	1, 2, 3, 4	1, 2	
c) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4,	
d) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple suppression d'un paramètre obsolète tel que l'odeur, le goût ou l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante)	1, 2, 9	1, 2, 6	
e) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées			
f) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini			II
g) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Actualisation du dossier en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne pour le produit fini (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{INN}
i) Introduction de la méthode Ph. Eur. 2.9.40 (Uniformité des unités de dosage) pour remplacer la méthode actuelle enregistrée soit Ph. Eur. 2.0.5	1, 2,10	1, 2, 4	IA

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

Variation type IB n° B.II.d.1.g

- Dosage à libération et à préemption des lots de PF
- Spécification = nitroso-séfestépine NMT 100 ng/g
- Description et rapport de validation de la UHPLC-MS/MS
- Résultats sur les 4 lots disponibles
- Màj des sections de la 32P5 + 32P6 + 32P8

Quelques exemples d'écueils lors de la soumission auprès des autorités



- ❖ Évaluation des risques (step 1) incomplète
- ❖ Utilisation incorrecte ou modification des templates dédiés
- ❖ Absence de détails (ex: conditions de réalisation du test d'Ames, validation de la méthode)
- ❖ Omission d'informations sur les lots et les données d'essai
- ❖ Données de carcinogénicité spécifiques insuffisantes pour justifier l'usage d'une TD50
- ❖ Erreurs dans la catégorisation CPCA
- ❖ Données insuffisantes dans l'évaluation de la relation structure-activité (SAR)
- ❖ Calcul incorrect des limites acceptables sur la base de la Dose Journalière Maximale du RCP/notice
- ❖ Sensibilité inadéquate des méthodes d'analyse proposées
- ❖ Déclaration inexacte pour l'utilisation du concept LTL (limite provisoire incorrecte)
- ❖ Absence de proposition d'actions de réduction du risque

Step 1

- Evaluation de risque
- Conclusion

Step 2

- Analyses confirmatoires
- Conclusion

Step 3

- CAPA plan – court terme : mesures conservatoires et investigations
- CAPA plan – moyen terme : change control et variations
- CAPA plan – long terme : redéveloppement

Focus réglementaire

- Déclaration step 1
- Déclaration step 2
- **Actualité exploitants**

Actualité exploitant ANSM

ANSM « GT4 » = Comité d'interface avec les représentants des industries du médicament - Pratiques industrielles

séance du 03
décembre 2021

Point à date sur les nitrosamines/sartans → **16 rappels de lots.**

- Recommandation par l'ANSM de **priorisation des prescriptions et dispensations** dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement des sartans.
- Intensification des productions de lots sains.

séance du 02
décembre 2022

Step 3 repoussée au 1er octobre 2023 (dépôt de variation pour limiter ou supprimer la présence de nitrosamine).

séance du 23
juin 2023

- 96% de réponses ont été reçues à la Step 1,
- mais seulement 10% de réponses ont été reçues pour la Step 2, « **ce qui reste très faible** »

séance du 28
juin 2024

- L'ANSM envisage d'organiser une réunion spécifique du Groupe de travail « Pratiques industrielles » (GT4) sur le sujet **nitrosamines en lien avec les ruptures de stock.**

Communication auprès des autorités

Pré-AMM ?

- **Checklist du CMDh vs Q&A EMA «[Template for nitrosamine risk evaluation in marketing authorisation applications](#) »** à compléter et à verser préférentiellement au **Module 1**
- inclut références croisées au **Module 3.2** et au **rapport d'évaluation/analyse de risque (document AQ, pouvant être réclamé par les autorités)**

May 2022
CMDh/439/2022

Currently identified risk factors for presence of nitrosamines (Q4 of EMA/409815/2020)		Evaluated? (Yes / No)						Reference to annexed background documents
		DS manuf. 1	DS manuf. 2	DS manuf.	DP manuf. 1	DP manuf. 2	DP manuf.	
<i>Risk factors related to the manufacture of the active substance:</i>								
1	Use of nitrite salts and esters (e.g. NaNO ₂ , alkyl nitrites), or other nitrosating agents (e.g. nitroso halides, nitrosonium salts, nitrogen oxides, nitro alkanes, halogenated nitro alkanes, Fremy's salt, nitroso sulfonamides), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process. Sources for secondary or tertiary amines can also be starting materials, intermediates, reagents, solvents (e.g. DMF, DMAc and NMP) and catalysts, which contain amine functionality, amine impurities (e.g. quaternary ammonium salts) or which are susceptible to degradation to reveal amines.				NA	NA	NA	
2	Nitrite formation by oxidation of hydroxylamine or nitrite release from nitro-aromatic precursors (e.g. by fluoro de-nitration), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1).				NA	NA	NA	
3	Use of disinfected water (chlorination, chloro-amination, ozonisation) in the presence secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1).				NA	NA	NA	
4	Oxidation of hydrazines, hydrazides and				NA	NA	NA	

Focus pré-AMM (suite)

La check-list reprend l'ensemble des facteurs de risque listés en Q4 du Q&A EMA, à savoir :

- Facteurs de risque liés à la fabrication de la substance active (FR1 à FR7)
- Facteurs de risque également liés au produit fini (FR8 à FR12)
- Facteurs de risque liés aux aspects BPF (FR13 à FR15)

Elle permet de donner la garantie aux autorités que le titulaire d'AMM a bien préalablement évalué chacun de ces 15 facteurs de risque, et cela pour chacun de ses fabricants (API et PF) prévus dans l'AMM, quelle qu'en soit la finalité (test omis, « skip testing » ou de routine)

May 2022
CMDh/439/2022

Currently identified risk factors for presence of nitrosamines (Q4 of EMA/409815/2020)		Evaluated? (Yes / No)						Reference to annexed background documents
		DS manuf. 1	DS manuf. 2	DS manuf.	DP manuf. 1	DP manuf. 2	DP manuf.	
Risk factors related to the manufacture of the active substance:								
1	Use of nitrite salts and esters (e.g. NaNO ₂ , alkyl nitrites), or other nitrosating agents (e.g. nitroso halides, nitrosonium salts, nitrogen oxides, nitro alkanes, halogenated nitro alkanes, Fremy's salt, nitroso sulfonamides), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process. Sources for secondary or tertiary amines can also be starting materials, intermediates, reagents, solvents (e.g. DMF, DMAc and NMP) and catalysts, which contain amine functionality, amine impurities (e.g. quaternary ammonium salts) or which are susceptible to degradation to reveal amines.				NA	NA	NA	
2	Nitrite formation by oxidation of hydroxylamine or nitrite release from nitro-aromatic precursors (e.g. by fluoro de-nitration), in the presence of secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1).				NA	NA	NA	
3	Use of disinfected water (chlorination, chloro-amination, ozonisation) in the presence secondary or tertiary amines within the same or different steps of the manufacturing process (see 1).				NA	NA	NA	
4	Oxidation of hydrazines, hydrazides and				NA	NA	NA	

Checklist CMDh vs facteurs de risque Q&A EMA

(CMDh/439/2022 de mai 2022)



Toutefois, certains facteurs de risque se recroisant et d'autres n'explicitant pas le cas des excipients, une synthèse est proposée :

Facteurs de risque à retenir (recommandations SFSTP)	API	Exc.	PF	Checklist Q° CMDh
Utilisation d'agent(s) nitrosant(s) ou formation de nitrites par oxydation d'hydroxylamine ou libération provenant de composé nitro-aromatique ?	X	X		1,2
Utilisation d'eau désinfectée (chloration, chloramination, ozonation) ?	X	X	X	3, 12
Si oui, présence d'amine secondaire ou tertiaire durant la même étape ou une autre étape du procédé de fabrication ?	X	X		1,2,3
Oxydation d'hydrazines, hydrazides ou hydrazones par l'hypochlorite, l'air, l'oxygène, l'ozone ou des peroxydes durant le procédé ou le stockage ?	X	X	X	4,10
Utilisation de matières premières contaminées (API, matières recyclées, intermédiaires...) et/ou risque de contamination si le recyclage est sous-traité à des tiers qui ne connaissent pas le contenu des matières qu'ils traitent ?	X	X	X	4,5,6,15

Checklist CMDh vs facteurs de risque Q&A EMA

(CMDh/439/2022 de mai 2022)

Facteurs de risque à retenir (recommandations SFSTP)	API	Exc.	PF	Checklist Q° CMDh
Carry-over de nitrosamines générées délibérément (comme matières premières ou intermédiaires) lors du procédé de fabrication ?	X	X		7
Présence d'atome d'azote nitrosable sur l'API, un excipient et/ou leurs impuretés connues ?	X	X	X	8a
Présence de nitrites dans l'API ou un excipient ?	X	X	X	8b
Dégradation de l'API ou d'un excipient (par réactivité intrinsèque ou en présence d'un agent nitrosant externe) lors du procédé de fabrication de l'API, d'un excipient, du PF, ou lors du stockage ?	X	X	X	9
Risque lié au packaging primaire (e.g. blister contenant de la nitrocellulose) ?			X	11
Réaction des amines relarguées de résines échangeuses d'anions d'ammonium quaternaire avec des agents nitrosants présents dans la phase liquide ?	X	X	X	12
Risque de contamination croisée ?	X	X	X	13
Risque de transfert d'impuretés entre les étapes du procédé lié à une erreur opérateur ou des dossiers de lot pas suffisamment détaillés (e.g. séparations de phases inadéquates) ?	X	X	X	14

Conclusion technique

Conclusion technique

❖ Depuis 2019, ce sujet a fortement évolué... :

- Au départ lié aux nitrosamines génériques, **désormais focalisé** sur les **NDSRI**
- **Réglementation** européenne et internationale devenue **très complexe**
- **Nombreux travaux scientifiques** ayant rebattu les cartes
- **Expérience** conséquente **accumulée** par les acteurs

❖ ...mais il reste pleinement d'actualité !

- Survenue récente de **rappels de lots** et défauts qualité
- **Amélioration** continue de la **performance** des moyens **analytiques**
- **Absence d'harmonisation** réglementaire **internationale** : UE vs USA vs Suisse
- **Relance potentielle** future du « **Call for review** » sur les **NDSRI...**

Conclusion globale



Pour nous contacter

❖ **N'hésitez pas à nous contacter pour toute question ou retour d'expérience !**

❖ **Nos coordonnées :**

- Guillaume DELSART
DELSART REGULATORY CONSULTING
06.84.23.58.50.
g.delsart@delsartrc.com



Merci de votre attention

Questions/Réponses