

**„Guideline on setting health based exposure
limits for use in risk identification in the
manufacture of different medicinal products
in shared facilities“**

aqpa Vereinstreffen

19.03.2015

Wolfgang Zauner

- Erforderlich wurde die neue Guideline durch den neuen wissenschaftlicheren Ansatz der Kapitel 3.6 und 5.19 des EU-GMP Leitfadens.
- Die bisherige Forderung nach der Herstellung in separaten Anlagen/Facilities für gewisse Stoffe ohne die Berücksichtigung von toxikologischen/pharmakologischen Daten war wenig wissenschaftlich, da substanzspezifische Daten nicht berücksichtigt wurden.

Dieses Vorgehen wird nun für Stoffe, die einen Schwellenwert bzgl. einer pharmakologischen/toxikologischen Wirkung besitzen, aufgegeben und weicht dem Ansatz der Berechnung des PDE („Permitted Daily Exposure“).

Der PDE ist dabei die Dosis, bei der bei täglicher Aufnahme über den gesamten Lebenszeitraum kein negativer Effekt beobachtet wird.

Dieser Ansatz ist nicht neu, kommt das PDE-Konzept schon in der ICH Guideline Q3C (R4) "Guideline for Residual Solvents" zum Einsatz.

Andere Ansätze (z. Bsp. „Benchmark Dose“) sind akzeptabel solange sie wissenschaftlich gerechtfertigt sind.

PDE Definition

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustments}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

F1 = Korrekturfaktor für Spezies-unterschied (2-12)

F2 = Korrekturfaktor für individuellen Unterschied (10)

F3 = Korrekturfaktor für Repeat Dose Tox Studien kurzer Dauer (< 4 Wochen) (10)

F4 = Korrekturfaktor im Falle schwerer Toxizität (Neurotoxizität, Teratogenität, nicht genotoxische Karzinogenität; optional) (1-10)

F5 = Variabler Faktor, für Fälle in denen kein „no effect level“ etabliert wurde (1-10)

- Ausgenommen von dieser Vorgehensweise sind Stoffe mit genotoxischem oder sensibilisierendem Potential.
- Für solche Stoffe existiert in der Regel kein Schwellenwert, daher ist der PDE Ansatz nicht möglich.
- Für diese Stoffe verweist die EMA auf die Guideline "Limits of Genotoxic Impurities" und das TTC-Konzept (Threshold of Toxicological Concern).
- Für genotoxische Verunreinigungen (impurities) gilt dort ein Grenzwert von 1,5 µg/Person/Tag.
- Dieser wurde für die Guideline übernommen.
- Für Substanzen mit einer guten Datenlage bezüglich Karzinogenität wird eine Substanz-spezifische Evaluierung erwartet.

- Für Substanzen mit einer guten Datenlage bezüglich Karzinogenität wird eine Substanz-spezifische Evaluierung erwartet.
- Für genotoxische Substanzen mit Threshold Mechanismus kann der PDE Ansatz gewählt werden
- Bei Stoffen mit hohem sensibilisierendem Potential, für die kein Schwellenwert bekannt ist, gilt die Vorgabe aus Kapitel 3.6 des EU-GMP Leitfadens, dass dedizierte Anlagen zu verwenden sind.

- Spezielle Punkte:
 - Auf die Wichtigkeit guter humaner Daten wird hingewiesen (hier kann die PDE Formel auch vereinfacht werden (nur F2, eventuell F5))
 - Hingewiesen wird auch auf Unterschiede in der Anwendungsart (z. Bsp. oral vs Inhalation)
 - Für Polypeptide (Proteine/Peptide) wird kein PDE erwartet, da diese Substanzklasse durch übliche Reinigung (pH, Temperatur) inaktiviert wird. Spezielle Routen der Kreuzkontaminierung müssen fallbasierend evaluiert werden.
 - Klinische Prüfmuster müssen speziell beurteilt werden, da üblicherweise die Datenlage nicht ausreichend ist, z. Bsp. nach Substanzklasse, erwarteter Potency, etc. – hierzu sind auch Literaturhinweise angeführt

- Spezielle Punkte:
 - Es sollten standardisierte Reports verwendet werden – eine Vorgabe des Titelblattes ist als Anhang bei der Guideline (u.a. mit CV Zusammenfassung des Experten, der die Evaluierung durchgeführt hat)

Fristen:

- Ende der Kommentierung: 30-Juni 2013
- Veröffentlichung der endgültigen Fassung: 20-November 2014
- Gültigkeit:
 - 1-Juni 2015 für neue Produkte (6 Monate nach Veröffentlichung)
 - 1 Dezember 2015 für bestehende Humanprodukte (1 Jahr nach Veröffentlichung)
 - 1 Juni 2017 für Hersteller reiner Tierarzneimittel (2 Jahre nach Veröffentlichung)

- Links:

- Guideline:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf

Genotoxic Impurities:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf