

ICH Q3D: Vorteile und Auswirkungen

von Daniel Martín und Paulino Alonso



Einleitung

Die ICH Q3D-Leitlinie wurde im Dezember 2014 veröffentlicht und trat in Europa im Juni 2016 für neu zugelassene Arzneimittel und im Dezember 2017 für bereits zugelassene Arzneimittel in Kraft. Seit Dezember 2017 gelten die von ihr festgelegten Kriterien für die Bewertung des Gehalts an elementaren Verunreinigungen (Schwermetallen) für alle in Verkehr gebrachten Humanarzneimittel. Hauptziel der Leitlinie ist es, den **Gehalt an Schwermetallen in Arzneimitteln zu begrenzen** und zu kontrollieren. Zu diesem Zweck enthält ICH Q3D eine Liste von 24 elementaren Verunreinigungen, die nach ihrer Toxizität und der Wahrscheinlichkeit, dass sie als Verunreinigung in Arzneimitteln vorhanden sind, klassifiziert sind. ICH Q3D schlägt eine Methodik vor, die auf einer **Risikoanalyse und substanzspezifischen toxikologischen Werten (PDE)** für jede Verunreinigung basiert. Zusätzlich sieht sie neue Analysemethoden vor, die selektiver, genauer und sicherer sind.

ICH Q3D basiert auf einem komplett neuen Ansatz: Früher wurde eine Routinekontrolle auf elementare Verunreinigungen in Ausgangsstoffen mit Hilfe unspezifischer Tests durchgeführt. Heute wird für jedes Fertigarzneimittel eine Risikoanalyse durchgeführt, um auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse festzustellen, ob Routinekontrollen (entweder in Ausgangsstoffen oder im Endprodukt) erforderlich sind oder nicht.

Es gibt aber auch **Kritik** an dem neuen Ansatz. Die meisten dieser Kritikpunkte betreffen den Umfang, die Analysemethoden, die wirtschaftlichen und Ressourcenkosten sowie die kurze Zeitspanne bis zur Umsetzung.

In diesem Artikel werden wir die Vorteile und Auswirkungen von ICH Q3D – ein Jahr nach Implementierung - näher beleuchten.

Auswirkungen auf die Pharmakopöen

Der Risikoansatz von ICH Q3D und die Einführung neuer Analysemethoden hatten auch wichtige Änderungen in den Arzneibüchern zur Folge.

Europäisches Arzneibuch (Ph.Eur.): Am relevantesten ist die Streichung des allgemeinen Schwermetall-Tests (2.4.8 *Schwermetalle*) aus den einzelnen Monographien. Das EDQM hat zusätzlich angekündigt, dass einzelne Spezifikationen von Elementen überprüft werden, um diejenigen zu eliminieren, die keine Relevanz auf der Grundlage der in ICH Q3D festgelegten Kriterien haben.

Darüber hinaus sind neue Monographietexte enthalten:

- Allgemeiner Text 5.20 *Verunreinigungen durch Elemente* (bezieht sich direkt auf ICH Q3D);
- allgemeine Monographie 2619 *Pharmazeutische Zubereitungen* (bezieht sich auf 5.20);
- allgemeine Monographie 2034 *Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung* (bezieht sich auf die Tatsache, dass Verunreinigungen, die aus dem Produktionsprozess stammen, vom Hersteller kontrolliert werden müssen);
- und allgemeine Methode 2.4.20 *Bestimmung von Verunreinigungen durch Elemente* (zeigt Aspekte für die Entwicklung des Verfahrens wie Probenvorbereitung und Validierung der Analysemethode auf).

Eine weitere wichtige Änderung war die **Aktualisierung der Monographie für gereinigtes Wasser** (0008). Mit der Streichung der allgemeinen Schwermetallprüfung wurde ein neuer Absatz hinzugefügt: "Elementare Verunreinigungen". Dieser Absatz besagt, dass, wenn das gereinigte Wasser nicht den Spezifikationen für die Leitfähigkeit von Wasser für Injektionszwecke (0169) entspricht, eine Risikoanalyse gemäß 5.20 durchgeführt werden muss.

In anderen Arzneibüchern waren die Auswirkungen sehr ähnlich. So hat beispielsweise die **US Amerikanische Pharmacopoeia** (USP) die Kapitel USP <232> (Elementare Verunreinigungen: Grenzwerte) und USP <233> (Elementare Verunreinigungen: Verfahren) aufgenommen.

Auswirkungen auf das Zulassungsdossier

In Europa ist die Einreichung einer Risikoanalyse gemäß ICH Q3D für Neuzulassungen seit Juni 2016 obligatorisch. Unklar waren zunächst die Auswirkungen auf **Dossiers von bereits zugelassenen Produkten**. Die Dossiers müssen nur geändert werden, wenn die Risikoanalyse ergibt, dass es einen Bedarf an neuen Spezifikationen, Änderungen in der Qualität der Rohstoffe oder Änderungen im Herstellungsprozess gibt. In jedem Fall sollte die Risikoanalyse vor Ort aufbewahrt und zur Einsichtnahme zur Verfügung stehen.

Wenn Änderungsanzeigen erforderlich sind, sollten sie nach offiziellen Richtlinien kategorisiert werden. Die vorgeschlagenen Spezifikationen oder Kontrollen sollten aufgenommen, ordnungsgemäß begründet und mit entsprechenden Unterlagen versehen werden, wie beispielsweise der Validierung von Analysemethoden.

Im März 2017 stellte die EMA im Dokument "Implementation strategy of ICH Q3D guideline"¹ klar, dass die Risikoanalyse von elementaren Verunreinigungen auch bei Änderungsanzeigen von bereits zugelassenen Produkten durchzuführen ist. Eine Zusammenfassung der Risikoanalyse und ihrer Schlussfolgerungen ist in das Dossier in Modul 3 aufzunehmen und in der allgemeinen Qualitätsübersicht in Modul 2 zu diskutieren.

Obwohl ICH Q3D eigentlich nur für Fertigarzneimittel gilt, empfiehlt das EDQM auch für **Wirkstoffe** die Implementierung und Durchführung von Risikoanalysen in neuen CEP-Dossiers, um die Risikoanalyse im Fertigarzneimittel zu erleichtern. Eine zusammenfassende Bewertung sollte in Abschnitt 3.2 des CEP-Dossiers eingefügt werden.

Eine weiterer viel diskutierter Punkt ist, ob auf den **Schwermetall-Test von Ausgangsmaterialien** verzichtet werden kann, ohne eine Änderungsanzeige vorzulegen. Auch hier gilt, dass keine Änderungsanzeige gestellt werden muss, wenn die Schwermetallprüfung des Fertigarzneimittels gemäß der Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs durchgeführt wurde. Im hypothetischen Fall, dass der Schwermetall-Test tatsächlich als Spezifikation eines Ausgangsmaterials durchgeführt wurde, wäre es notwendig, eine Änderungsanzeige für die Streichung des Schwermetall-Tests einzureichen.

Neben Europa wurde ICH Q3D in Japan, den USA, Kanada und der Schweiz implementiert. Auch die Behörden von Brasilien, China, Singapur, Korea und Taiwan stehen kurz vor der Umsetzung von ICH Q3D (Stand: Dezember 2018).

Analytische Auswirkungen

Einer der Gründe für die Entwicklung von ICH Q3D war der allgemeine Schwermetall-Test. Dieser Test, der sich seit mehr als einem Jahrhundert in Arzneibüchern findet, hatte viele **Nachteile**: Es

handelte sich um einen unspezifischen Test mit niedrigen, variablen Wiederfindungsraten für viele Metalle, die Nachweismethode basierte auf subjektiver visueller Kolorimetrie, so dass die Grenzwerte nicht der Toxizität der verschiedenen Elemente entsprachen, und erforderte auch den Einsatz von hochtoxischen Reagenzien.

Die Analysemethoden sollten jedoch geeignet sein und grundsätzlich für jede elementare Verunreinigung spezifisch. Daher hat ICH Q3D die analytischen Anforderungen aktualisiert. ICH Q3D fordert keine bestimmte analytische Methode. **Zwei Methoden** werden allerdings besonders hervorgehoben:

- die induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) und
- die induktiv gekoppelte Plasma-Atom-Emissions-Spektrometrie (ICP-OES oder ICP-AES).

Diese Methoden haben zwei wesentliche Vorteile:

- die Multielementanalyse (Verbesserung der Produktivität durch die gleichzeitige Analyse mehrerer Elemente) und
- eine sehr gute Sensitivität (Fähigkeit, Verunreinigungen auf dem von ICH Q3D geforderten Niveau zu erkennen).

Dieser Methodenwechsel hat einige Konsequenzen. Die Schwermetallprüfung wurde routinemäßig in praktisch allen Labors durchgeführt; mit ICP geht das heute nicht mehr. ICP-basierte Techniken sind kostenintensiv (nicht nur in der Anschaffung, sondern auch bezüglich der Wartung) und erfordern eine hohe Spezialisierung.

Daraus ergeben sich **zwei Möglichkeiten** für die Pharmaindustrie:

- 1) Anschaffung, Inbetriebnahme und Wartung von eigenen ICP-Geräten oder
- 2) Outsourcing dieser Analysen.

Nach Ansicht der Autoren hat sich die Mehrheit der spanischen Pharmaindustrie für die zweite Option entschieden. Die hohe Spezialisierung, die die ICP-Technik erfordert, ist (noch) keine Routinetechnik in einem Qualitätskontrolllabor.

Wirtschaftliche Auswirkungen

Die wirtschaftlichen Auswirkungen des ICH Q3D waren einer der am meisten kritisierten Punkte. Die Durchführung dieser Leitlinie ist mit zwei direkten Kosten verbunden:

- 1) internen oder externen Ressourcen für die Durchführung von Risikoanalysen (dazu gehören Schulungen, Zeit, Informationsbeschaffung usw.) und
- 2) internen oder externen Ressourcen für die Durchführung der erforderlichen Analysen.

Es sollte aber auch berücksichtigt werden, dass andererseits auch Kosten reduziert werden durch den Wegfall der routinemäßig durchgeführten Schwermetallprüfung. Unterm Strich erhöhen sich letztlich die Kosten. Durch ICH Q3D verbessert sich jedoch die Qualität der Produkte und daher werden die gestiegenen Kosten als amortisierte Kosten betrachtet.

Es ist schwierig, die wirtschaftlichen Auswirkungen von ICH Q3D vor der vollständigen Implementierung zu beurteilen. Ein Jahr nach Inkrafttreten wissen wir jedoch, dass die Kosten optimiert werden können, da diese je nach Ansatz der Risikoanalyse sehr unterschiedlich sind. Eine Meta-Analyse zeigte, dass die Ressourcenoptimierung zu einer **durchschnittlichen Reduzierung der geschätzten Kosten für die Umsetzung von ICH Q3D um 59 %** führen kann (*Elemental Impurities ICH Q3D: Data and reality*²). Nach den gewonnenen Erfahrungen sind

die Gesamtkosten der Implementierung für die Pharmaindustrie durchaus tragbar, so dass diese in der Praxis kein wirkliches Problem darstellen sollte.

Auswirkungen auf die Produktqualität

ICH Q3D hat sich in jedem Fall **positiv auf die Qualität** von Arzneimitteln ausgewirkt, aber es ist interessant, das tatsächliche Ausmaß dieser Auswirkungen zu beurteilen. Die grundlegende Änderung der Leitlinie besteht darin, dass für jedes Produkt eine wissenschaftlich fundierte Risikoanalyse durchgeführt werden muss.

Dies hat es uns ermöglicht,

- alle Elemente mit dem größten Risiko für metallische Verunreinigungen unter Berücksichtigung der Zusammensetzung des Medikaments und aller an seinem Herstellungsprozess beteiligten Materialien zu identifizieren und
- Akzeptanzgrenzen auf rationelle Weise anzuwenden, basierend auf toxikologischen Kriterien und der maximalen täglichen Dosis des Produkts.

Natürlich bietet ICH Q3D auch im wissenschaftlich-technischen Bereich sehr deutliche Vorteile:

- eine spezifische Liste der zu berücksichtigenden Verunreinigungen und eine Klassifizierung auf der Grundlage der Toxizität und Wahrscheinlichkeit des Auftretens jedes Elements,
- unterschiedliche Handlungsmöglichkeiten, je nach Ergebnis der Risikoanalyse, die es ermöglichen, für jedes Produkt und/oder jeden Ausgangsstoff geeignete Strategien (und Akzeptanzkriterien) gezielt einzusetzen und
- verschiedene Umsetzungsmöglichkeiten, so dass die Leitlinie weder übermäßig "offen" in Bezug auf die Kriterien noch unnötig "geschlossen" in der Vorgehensweise ist und immer unterschiedliche Optionen für die Anpassung an jedes einzelne Produkt offen lässt.

Die Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Vorteile von ICH Q3D gegenüber der früheren Vorgehensweise.

Vor Einführung von ICH Q3D	Nach Einführung von ICH Q3D
Keine definierte Liste der Elemente	Liste von 24 elementaren Verunreinigungen mit Wahrscheinlichkeit des Auftretens
Nur die Ausgangsstoffe wurden betrachtet.	Das Fertigarzneimittel wird betrachtet: Alle möglichen Quellen werden berücksichtigt (Ausgangsstoffe, Ausrüstung, Wasser, Materialien zur Vorbehandlung etc.).
Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens wurde ausschließlich vom Einsatz von Metallkatalysatoren abhängig gemacht.	Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens wird unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren und des natürlichen Vorkommens der Elemente ermittelt.
Allgemeine Grenzwerte für alle Schwermetalle	Spezifische Grenzwerte für jedes Element, basierend auf toxikologischen Daten (PDE-Werte)
Unspezifische analytische Methoden mit beliebigen Nachweisgrenzen	Spezifische, präzise, robuste und reproduzierbare analytische Methoden

Vor Einführung von ICH Q3D	Nach Einführung von ICH Q3D
Unspezifische Kontrollen der Ausgangsstoffe (gleiche Kontrolle für unterschiedliche Ausgangsstoffe, unabhängig davon, in welchem Produkt sie verwendet werden).	Kontrollen auf Basis einer Risikoanalyse: notwendige Kontrollen für jeden Ausgangsstoff, mit jeweiligem Grenzwert, der je nach Produkt, in dem er verwendet wird, festgelegt wird.

Abbildung 1 Vorteile von ICH Q3D im Vergleich mit der früheren Schwermetallbestimmung

Auswirkungen auf die Fertigarzneimittel

Als Dienstleister für die pharmazeutische Industrie haben wir mit unserem Toxikologen-Team seit Einführung von ICH Q3D **mehr als 1200 Risikoanalysen** durchgeführt. Dabei haben wir gesehen, dass der Eintrag von elementaren Verunreinigungen durch Geräte, Betriebsmittel (z. B. gereinigtes Wasser) und Vorbehandlung in der Regel gering oder gleich Null ist.

Bei den Ausgangsstoffen haben wir uns viel Wissen angeeignet, insbesondere auf dem Gebiet der Hilfsstoffe und bestimmter Wirkstoffe. Offensichtlich sind die Ausgangsstoffe mit dem höchsten Gehalt und der größten Variabilität an elementaren Verunreinigungen mineralischer Herkunft. Je höher ihr Prozentsatz in der Berechnungsformel und der Tagesdosis, desto größer das Risiko. Nun scheint es offensichtlich, aber vor der Einführung von ICH Q3D wurde dies nicht berücksichtigt.

Was bedeutet das? Ein mineralisches Material wie Talkum kann in einem Produkt vollkommen sicher sein, wenn sein Prozentsatz in der Formulierung und/oder die maximale Tagesdosis niedrig ist, und dennoch kann es eine potenziell toxische Menge an Verunreinigungen enthalten, wenn es in einer anderen Formulierung verwendet wird. Vor ICH Q3D hätte dieser Rohstoff Kontrollen bestanden, die dies nicht berücksichtigten.

Bezüglich der Verunreinigungen in pharmazeutischen Produkten haben wir eine interne Studie mit insgesamt 1216 Produkten durchgeführt. **Die überwiegende Mehrheit der Produkte (96,47 %) enthielt keine Verunreinigungen**, die ein Risiko für die Gesundheit der Patienten darstellen. Bei einigen Produkten (2,79 %) lagen die Werte bestimmter Verunreinigungen nicht über dem toxikologischen Schwellenwert, aber es waren zusätzliche Kontrollen (neue Spezifikationen) erforderlich, um sicherzustellen, dass keine Charge die zulässigen Höchstwerte überschritt. In Einzelfällen (0,74 %) haben die Verunreinigungen die zulässigen Grenzwerte überschritten, und es waren Änderungen erforderlich (im Produktionsprozess, bezüglich der Ausgangsstoffe, den Spezifikationen und sogar bezüglich der Einschränkungen der Verwendung des Medikaments).

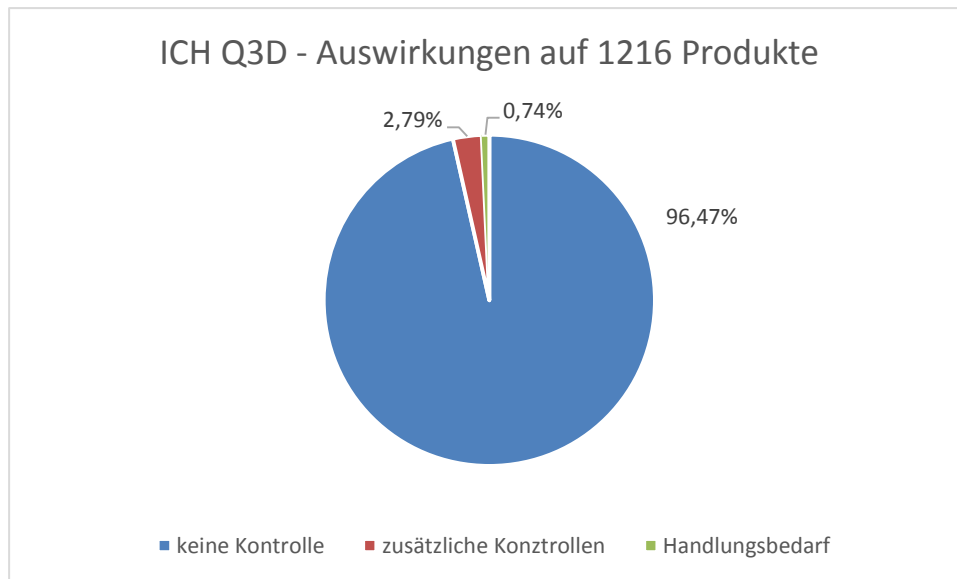


Abbildung 2 Auswirkungen von ICH Q3D auf 1216 Fertigarzneimittel

Es wäre jedoch ein Fehler, ICH Q3D für 96,47 % der Produkte als "unnötig" zu interpretieren. Im Gegenteil, für diese Produkte hat uns **ICH Q3D ein fundiertes Wissen über den Gehalt an elementaren Verunreinigungen** ermöglicht. Zusätzlich wird jetzt auf die Kontrolle von Schwermetallen in Ausgangsstoffen verzichtet, die sowohl unnötig als auch unzureichend war. So können wir uns auf die verbleibenden 3,53 % konzentrieren, um die notwendigen Kontrollen durchzuführen, auf die Ausgangsstoffe oder kritischen Punkte des Prozesses.

Schlussfolgerungen

ICH Q3D hat erhebliche Auswirkungen auf die Pharmaindustrie gehabt. Die regulatorischen Vorgaben wurden an die neuen Ansätze angepasst. Daten von Risikobetrachtungen innerhalb des ersten Jahres nach Implementierung zeigten allerdings, dass 96,47 % der Produkte keine neuen Kontrollen und nur wenige Änderungen der Dossiers erforderten.

Im analytischen Bereich war die Entwicklung hin zu neuen, technisch aufwändigeren Methoden äußerst wichtig und zukunftsweisend. Dies hatte wirtschaftliche Auswirkungen, die aber gleichzeitig mit einer deutlichen Verbesserung der Arzneimittelqualität einhergingen.

ICH Q3D hat es ermöglicht, das Risiko für elementare Verunreinigungen genau zu identifizieren. Wichtig ist auch, die Risikoanalyse im Lebenszyklus des Produktes zu betrachten. Dafür ist es notwendig, die Kriterien von ICH Q3D in die Qualitätssysteme der Pharmaindustrie einzubeziehen.

Derjenige, der mit der Implementierung des ICH Q3D wirklich gewonnen hat, ist der Patient.

¹ EMA/CHMP/QWP/115498/2017, Implementation strategy of ICH Q3D guideline, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/implementation-strategy-ich-q3d-guideline_en.pdf

² Vollständiger Artikel auf unserer Website: Azierta-Blog, Abschnitt "Toxicology" <https://azierta.eu/2018/10/22/elemental-impurities-ich-q3d-data-and-reality/?lang=en>

Autoren:

Daniel Martín und Paulino Alonso

Toxikologen

Azierta, Madrid

E-Mail: palonso@azierta.eu

Risikobetrachtung Elemental Impurities - sparen Sie mit der Komponentenanalyse Zeit und Kosten!

Class	1	2	2A	2B	3
PDE Parenteral	15	2			
PDE Inhalation	15	2			
PDE Oral	15	2			
Elemental impurities (ICH Q3D)					
As	1	1	2A	2A	2B
Hg	15	2	2A	2A	2B
Pb	1	1	2A	2A	2B
Cd	1	1	2A	2A	2B
Co	1	1	2A	2A	2B
Ni	1	1	2A	2A	2B
V	1	1	2A	2A	2B
Tl	1	1	2A	2A	2B
Au	100	1	10	1	10
Pd	100	1	10	1	10
Ir	100	1	10	1	10
Os	100	1	10	1	10
Rh	100	1	10	1	10
Ru	100	1	10	1	10
Se	100	1	10	1	10
Ag	100	1	10	1	10
Pt	10	1	10	1	10
Li	250	25	90	20	700
Sb	550	1200	1400	3000	3000
Ba	550	1200	1400	3000	3000
Mo	550	1200	1400	3000	3000
Cu	550	1200	1400	3000	3000
Sn	550	1200	1400	3000	3000
Cr	550	1200	1400	3000	3000

Sie möchten Ihre Fertigarzneimittel **zeitnah und verlässlich** bewerten lassen? Wir helfen Ihnen dabei!

59 % durchschnittliche Einsparungen ermöglicht der Komponentenansatz für die Umsetzung der **ICH Q3D-Leitlinie** für metallische Verunreinigungen.

Dieser kosteneffiziente Ansatz wird wegen seiner **Wissenschaftlichkeit** von der EMA favorisiert und daher von uns mit unserem Toxikologenteam von Azierta **effizient** umgesetzt.

Denn wir haben bereits die Komponenteninformationen von über **1.500 Wirk- und Hilfsstoffen** für unsere Kunden gesammelt und analysiert!

Basierend auf diesen Informationen können wir Ihnen einen **günstigen Preis** für Ihre Risikobewertung der Elemental Impurities bieten. Vielleicht sogar den günstigsten Preis am Markt!

[>>> Fordern Sie hier Ihr persönliches Angebot an](#)

Sie möchten sich umfassend und verlässlich über Ihre **Umsetzungsmöglichkeiten** der ICH Q3D-Richtlinie informieren? Melden Sie sich jetzt zu unserem 4-teiligen E-Mail-Tutorial an! In nur **7 Tagen** lernen Sie Rechtsgrundlagen, bekommen einen Überblick, erhalten Links zu kostenlosen Webinaren und weiteren Hilfestellungen – kostenlos und unverbindlich!

[>>> Anmeldung zum E-Mail Tutorial](#)

[>>> Weitere Informationen zu Risikobewertungen gemäß ICH Q3D Elemental Impurities](#)