

SEQENS

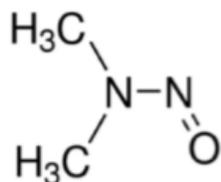
Nitrosamines et au delà, impuretés généotoxiques

Porcheville (Seqens 'Lab)

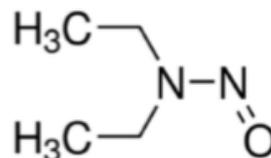
JUNE 2021

Origine de la crise des Nitrosamines

- En juin 2018, les autorités européennes et américaines ont été informées par un fabricant d'actif pharmaceutique de la présence de **nitrosamines dans le principe actif Valsartan** (famille chimique des sartans utilisés pour le traitement de l'hypertension).



Nitrosodimethylamine
(NDMA)

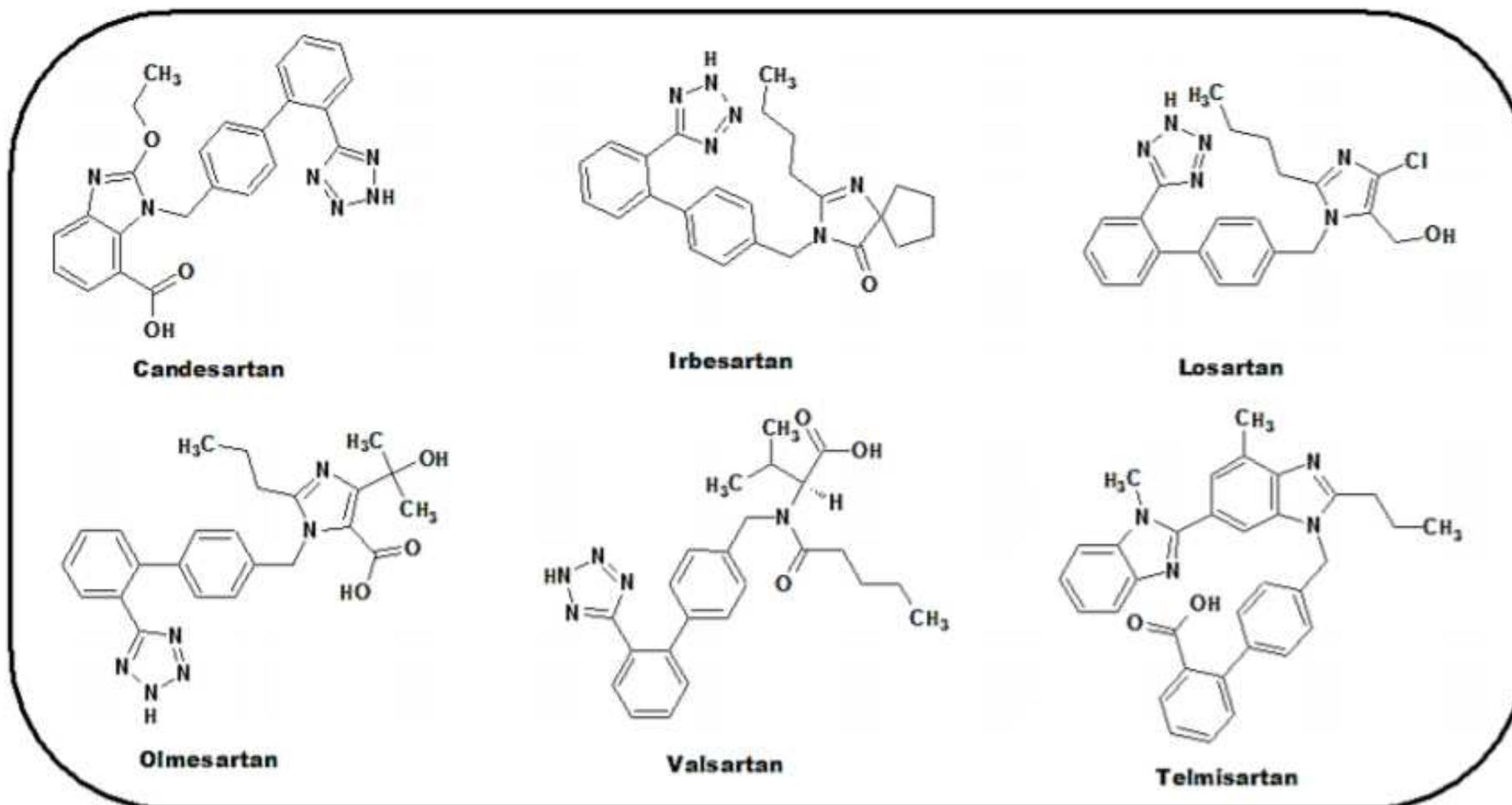


Nitrosodiethylamine
(NDEA)

- Ces nitrosamines ont été détectées par d'autres fabricants de sartans.
- Ces nitrosamines étaient déjà connues comme composés carcinogènes probables mais leur présence dans les sartans n'était alors pas identifiée.



Origine de la crise des Nitrosamines



■ Structures des Sartans : bloqueur de récepteurs angiotensine II (ARBs)



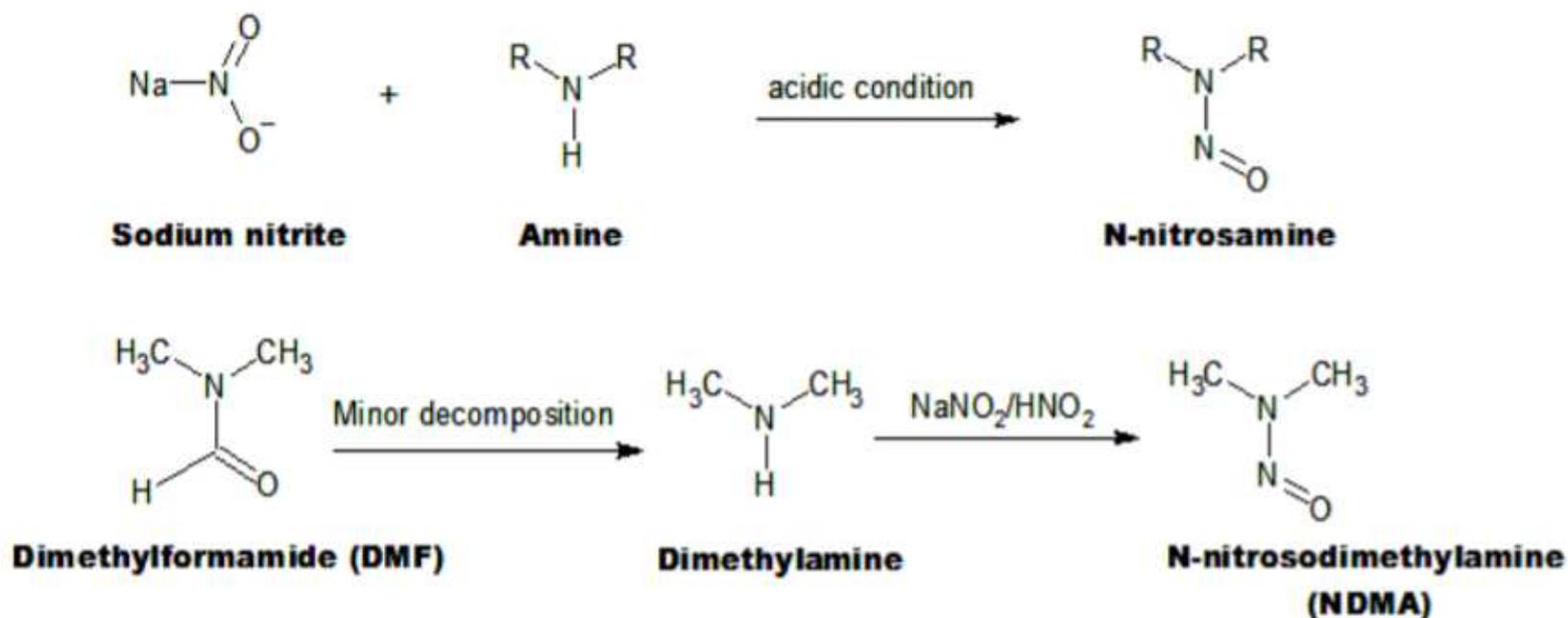
Investigations des autorités

- En outre, l'enquête de la FDA et de l'EMA en 2019 a conduit à la détection de ces impuretés de nitrosamine dans:
 - Pioglitazone utilisée pour le traitement du diabète
 - Ranitidine un bloqueur H2 (histamine-2) utilisé pour le traitement de l'acidité de l'estomac.
- De faible niveau d'impureté de NDMA trouvé dans la metformine a également apporté ce médicament sous les enquêtes de la FDA et de l'EMA.



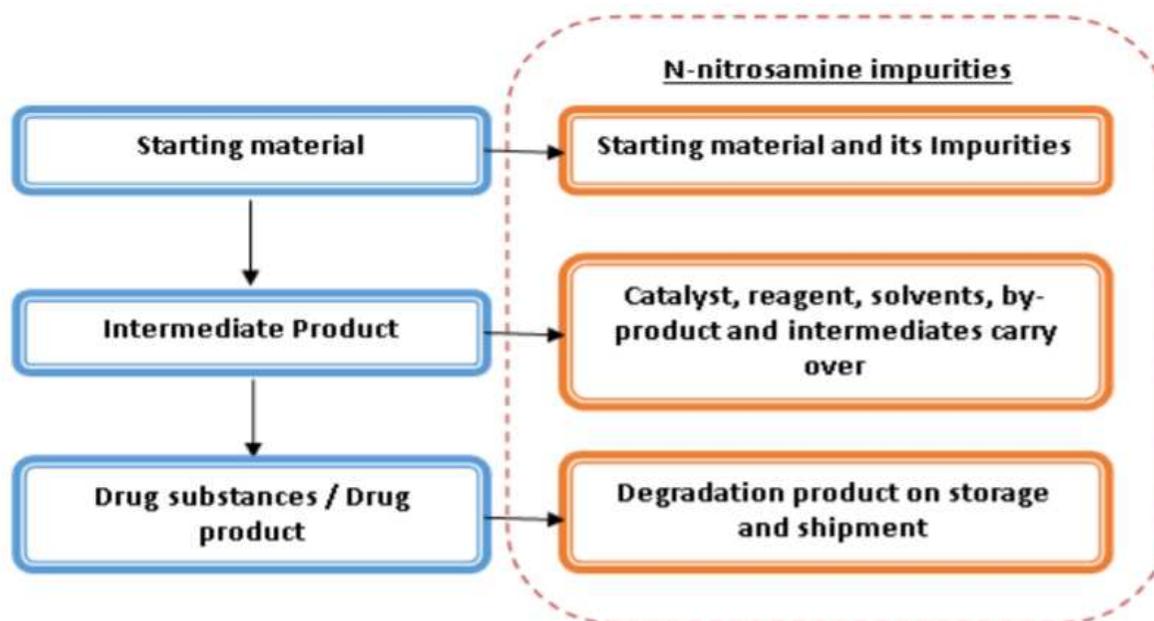
Investigations des experts

- Les experts suggèrent que l'impureté de NDMA dans Valsartan pourrait provenir du **nitrite de sodium**, qui est utilisé pour expulser le réactif d'azure de sodium restant. À l'état acide, l'ion nitrite forme de l'acide nitreux, qui pourrait alors réagir avec des traces de diméthylamine, un produit de dégradation du solvant Diméthylformamide (DMF).



Analyse des causes

- Les impuretés de nitrosamine peuvent être incorporées dans le principe actif et le médicament lors de la **fabrication, de la dégradation ou par contamination croisée**.
- La fabrication des principes actifs comprend des matières premières, des intermédiaires, des solvants, des produits chimiques et des réactifs. Au cours de ces étapes, si cette impureté est formée ou présente, elle peut être incorporée dans le produit pharmaceutique.



Précurseurs de nitrosamines

- Les **amines primaires, secondaires et tertiaires ou les sels d'ammonium quaternaire** ainsi que les agents nitrosants tels que le **nitrite de sodium** sont considérés comme des **précurseurs pour la génération d'impuretés nitrosamines**. Les amines secondaires sont considérées comme plus réactives
- Le carbamate, les amides et les amides N-alkyle s'ils sont nitrosés peuvent former des impuretés de nitrosamine.
- L'étendue de la formation d'impuretés de nitrosamine dépend principalement du type de réactif, de sa structure et de la concentration de l'agent nitrosant.
- Les solvants et catalyseurs récupérés utilisés dans le procédé peuvent entraîner un risque de formation de nitrosamine. Comme ces solvants ou catalyseurs sont traités avec du nitrite de sodium ou de l'acide nitrique afin de détruire l'azoture résiduel qui peut conduire à la formation d'impuretés de nitrosamine.

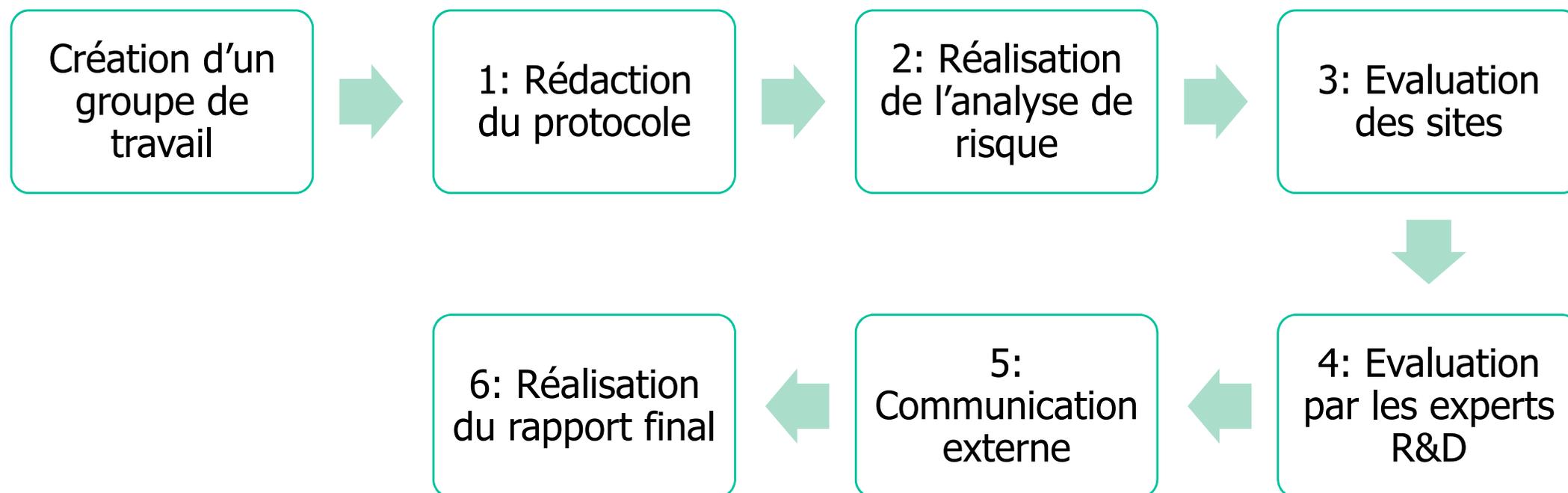


Retour expérience Seqens

- Le titulaire de l'autorisation de mise en marché ainsi que le fabricant de la substance médicamenteuse et du médicament doivent effectuer **une évaluation des risques liés à la nitrosamine** conformément aux lignes directrices Q9 de l'ICH et M7 de l'ICH.
- Seqens, acteur majeur de la synthèse pharmaceutique et engagé dans la conformité de ses procédés et des produits s'est immédiatement mobilisé pour **répondre à cette exigence**.
- En quelques semaines, Seqens a mis en place une **taskforce multidisciplinaire** (R&D, procédés, Assurance Qualité, achats, maintenance...) au sein de ses 16 sites de production chimiques et pharmaceutiques et du Seqens'Lab de Porcheville.
- Cette taskforce a mis en place une **stratégie commune pour évaluer le risque de présence de nitrosamines dans tous les produits du groupe** en évaluant les matières premières, le procédé ainsi que tous les facteurs de risques potentiels et en réalisant les analyses nécessaires sur les produits.



Retour expérience Seqens



Retour expérience Seqens

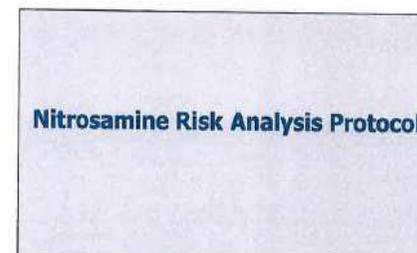
Step 1: Implementation of a protocol for this project

- Objective: describe the strategy deployed to lead the nitrosamines assessment project at SEQENS group

Step 2: Création d'une évaluation des risques (modèle)

- Ce document était basé sur les exigences définies dans le rapport d'évaluation CHMP Impuretés de nitrosamine dans les médicaments humains (EMA/369136/2020), le guide de la FDA pour le contrôle de l'industrie des impuretés de nitrosamine dans les médicaments à usage humain, les questionnaires des clients et les recommandations de l'APIC.

SEQENS	Nitrosamines Risk Analysis Protocol	LYO-PR-20-001
		Version : 01
		Page: 1/1



Review and Approval section

Written by	Reviewed and approved by	Reviewed and approved by	Reviewed and approved by
NAME Gaelle DO	NAME Gérard GUILLAMOT et/ou Frédéric CLUET	NAME Elisabeth SCHMIDT	NAME Stéphanie GIRARD
POSITION EDS Customer Quality Specialist	POSITION Expert R&D	POSITION CDMO Operational Quality Director	POSITION Global QARA Director
SIGNATURE 	SIGNATURE 	SIGNATURE 	SIGNATURE
DATE 23/07/2020	DATE 23/07/2020	DATE 23 juil 2020	DATE 23 juil 2020

Name of the product:

If the answer is yes to one question, thanks to comment.

Question n°	Question	Answer (Yes or No)	Comments
Product			
1	Does the product contain an amine group?		
2	If yes, it is a primary, secondary or tertiary amine?		
3	Is the manufactured product covered by a risk analysis (i.e. HACCP, FMEA) ?		
Regulatory Affairs			
4	Has a Regulatory dossier been filed for this finished product ?		
5	Does it contain ICHM7 assessment ?		
6	Does the ICHM7 assessment contain the nitrosamine impurities ?		
Raw Materials			
7	Are sodium nitrite (NaNO ₂) or other nitrites (i.e. alkyl nitrites (RNO ₂)) used in the process?		
8	Are primary, secondary or tertiary amines used in the process?		
9	Are quaternary ammonium salts used in the process?		
10	Are amine reagents, solvents used in the process? (e.g. sodium azide, nitric oxide (NO), hydroxylamine,...)		
11	Are amide solvents, reagents used in the process? (e.g. NMP, DMF)		
12	Are nitrates used in the process? (e.g. Nitric acid (HNO ₃),...)		
13	Are nitrosating agents used in the process? (e.g. nitrous anhydride (N ₂ O ₃), nitrosonium ion (NO ⁺),...)		
14	Is a N-nitrosamine introduced to the process ?		
15	Are dinitrogen tetroxide (N ₂ O ₄), nitrosyl halides (Halide-NO), nitrosyl thiocyanate (thiocyanate-NO), nitrosylphenol (Phenol-NO), nitrosothiols (SH-NO) or hydrazine derivatives used in the process?		



Retour expérience Seqens

■ Step 3: Évaluation des sites (procédé/fabrication, AQ/CQ, groupe de travail sur l'entretien au niveau du site)

- Seqens'Lab a effectué une évaluation des risques pour chaque produit inclus dans la portée de ce projet.
- Chaque évaluation des risques a été approuvée par les unités de la qualité et de la production/du processus
→ Ces documents ont été envoyés au groupe de travail ministériel.

■ Step 4: Evaluation des experts

- Avec l'évaluation des risques et la voie de synthèse de chaque produit, nos experts ont évalué le risque d'impuretés de nitrosamines.
- La notation du risque effectuée par les experts en R&D est basée sur la définition présente dans le protocole:
 - **Très faible** : Pas de présence d'atome d'azote et pas de source d'agent nitrosant ou oxydant dans la substance et/ou dans les réactifs et solvants
 - **Faible** : Présence d'amine mais pas de source d'agents nitrosants ou oxydants dans la substance et/ou dans les réactifs et solvants
 - **Moyen** : Présence d'amine et source d'agents nitrosants ou oxydants dans le produit et/ou dans les réactifs et solvants, soupçon d'avoir une nitrosamine identifiée.
 - **Élevée** : Présence d'amine et source d'agents nitrosants ou oxydants dans le produit et/ou dans les réactifs et solvants, nitrosamine identifiée dans la littérature.

Les produits classés avec un risque MOYEN / ÉLEVÉ ont été examinés par LC-MS.



Retour expérience Seqens

■ Step 5: Communication du risque identifié

- Communication aux autorités et au client via une déclaration effectuée par le groupe de travail et signée par le service de réglementation.

■ Step 6: Rapports

- À la fin du projet, le groupe de travail produit un rapport global par site pour résumer tous les résultats.

■ Réévaluation de l'analyse du risque:

- En cas de contrôle des changements et/ou de nouvelles informations disponibles sur le procédé de fabrication, le site enverra une nouvelle version de l'évaluation des risques à l'expert en R&D (retour à l'étape 3) -> nouvelle évaluation avec mise à jour de la documentation par le groupe de travail.

SEQENS

Ecully, August 11, 2020

Statement on the risk of potential presence of nitrosamine impurities/ Rofecoxib (CAS # 162011-90-7)

INTRODUCTION

This document reports the outcome of the Risk Assessment on the above-mentioned substance based on the requirements defined in the EMA notice *Information on nitrosamines for marketing authorisation holders* EMA/189634/2019.

This evaluation of the risk of presence of nitrosamine impurities in the substances was performed using quality risk management principles. Manufacturing processes have been reviewed to identify and, if found, to mitigate risk of presence of N-nitrosamine impurities during manufacture and storage of the substance.

This document aims at describing to our customers our strategy regarding the evaluation of the risk of presence of nitrosamines for Seqens substances.

PROJECT

Seqens has implemented a global and harmonized strategy to evaluate the risk of presence nitrosamines in all the substances of the Group within the scope of this authorities' requirement. A task force was created at corporate level to lead the work undertaken by the sites. The team is composed of Quality, Regulatory, Analytical, R&D and legal departments members. This statement is based on the evaluations done by each site with the corporate task force support.

QUESTIONNAIRE OF RISK ANALYSIS

A questionnaire was created to record the substance risk analysis. This document was built based both on i) the EMA list of potential root causes of presence of nitrosamines and ii) the questionnaires sent by our customers to allow us to ground our risk analysis on as many potential causes as possible.



Retour expérience Seqens

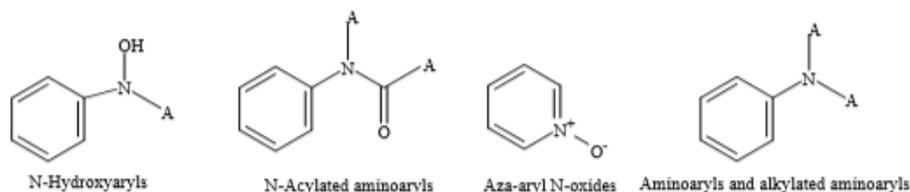
- **250 produits** ont été évalués par les équipes techniques de Seqens.
- **Les clients ont été informés** régulièrement de l'avancement de l'étude et des conclusions sur les produits les concernant afin de leur permettre de satisfaire leurs obligations.
- Ces travaux ont été **audités par les clients et inspectés par les autorités de santé** et ont donné satisfaction.
- A ce jour, **aucun risque de présence de nitrosamine** n'a été identifié dans les produits du groupe Seqens.



Au delà des nitrosamines – alerte structurale pour les impuretés pharmaceutiques

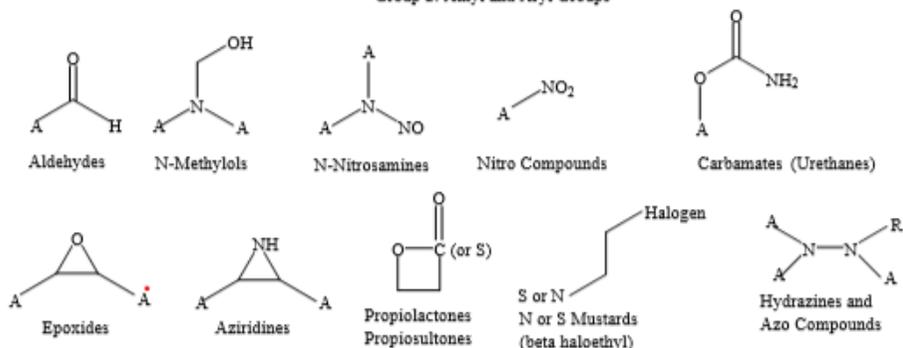
Structural Alerts for Mutagenicity

Group 1: Aromatic Groups

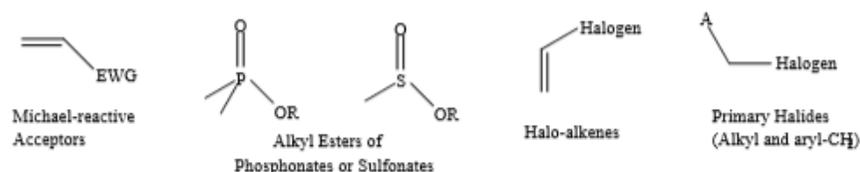


Purines or Pyrimidines, Intercalators, PNAs or PNAHs

Group 2: Alkyl and Aryl Groups



Group 3: Heteroatomic Groups



Legend: A = Alkyl, Aryl, or H
Halogen = F, Cl, Br, I
EWG = Electron withdrawing group (CN, C=O, ester, etc)

■ Impuretés peuvent être générées lors de la synthèse chimique des principes actifs et lors de leurs dégradations au cours du temps.

■ La ligne directrice **ICH M7** (31 mai 2017, step 4) encadre l'identification, la classification, la qualification et le contrôle de ces impuretés mutagènes afin de limiter le risque cancérogène potentiel.



Au delà des nitrosamines – ligne directrice ICH M7 – Stratégie de maîtrise

IMPURITIES EVALUATION

Analytical determination of impurities:

- Generated during the synthesis
- Generated during storage :
 - Prediction in-silico (Zeneth)
 - Forced degradation study
 - Confirmation stability study

Analytical identification when the content is higher ICH Q3A and/or ICH Q3B



RISK ASSESSMENT

QSAR analysis (level 1) with 2 predictive models :

- Harmonic Pharma
- OECD

AMES test (level 2) including formulation analysis

- GLP testing
- Non GLP testing for nano-AMES (requested amount of sample not available for GLP Ames Testing)



CONTROL STRATEGY

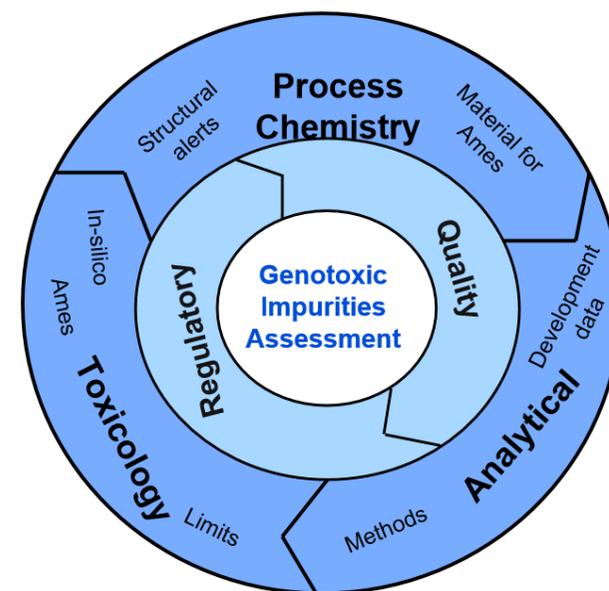
Control strategy implementation :

- Analytical method
- In-silico Purge Factor assessment (Mirabilis)



CHARACTERIZATION

- Determining the Toxicological Impact Threshold (TTC)
- Classification of impurities (Class 1 to 5)



Approche cross-fonctionnelle



Offre intégrée pour la maîtrise des impuretés génotoxiques

Identification of GTIs along the synthesis of APIs

SEQENS 'Lab



<https://www.seqens.com>

in silico analysis from chemical structure of GTIs Level 1



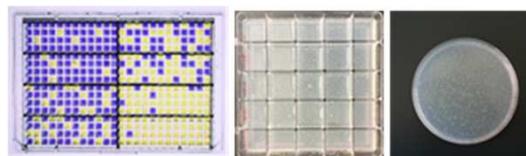
www.harmonicpharma.com

<https://gti.harmonicpharma.com/>

In vitro Ames test : Level 2

Ames/NanoAMES – non GLP or GLP compliant (ICH)

GENEVOLUTION



www.genevolution.fr



Seqens' Lab - Porcheville R&D center

Merci pour votre attention!

