

# Das Nitrosaminkonzept der Firma Siegfried AG

Dr. Enno Schweinberger, Siegfried AG, Head Quality Assurance / FvP  
Bern, den 11.06.2021

# Firmenprofil

## Siegfried



- > Global tätiges, unabhängiges Schweizer Unternehmen mit Hauptsitz in Zofingen
- > Multinationale Firma mit Produktionsstandorten in Europa, Nord Amerika und Asien
- > Gelistet am Schweizer Aktienmarkt

## Aktivitäten



- > Entwicklungs- und Herstellungsdienstleistung
- > Wirkstoffe, Zwischenstufen, Orale und Sterile Fertigarzneiformen
- > Exclusive und Multi-Client Geschäftsbeziehungen

## Mitarbeitende Standorte Umsatz



- > ca. 3500 Mitarbeitende
- > 11 Standorte
- > CHF 845.1m

# Firmenprofil

## Was macht Siegfried und was macht Siegfried nicht

Wir bieten Dienstleistungen für Wirkstoffe und Fertigprodukte in Kombination an.



- > Hersteller von Wirkstoffe für unterschiedlichste Indikationen und Kunden weltweit
- > Synthese von ca. 200 der 1500 von der FDA zugelassenen Wirkstoffe
- > Hersteller von gebrauchsfertigen Arzneimitteln (und kauft Wirkstoffe ein)
- > Händler von gebrauchsfertigen Arzneimitteln (und Auftraggeber von Lohnherstellern)
- > **KEIN** Marketing Authorisation Holder

# Vorgeschichte und Vorbereitung

## Der erste Kontakt

---

### Der Valsartan-Skandal

- > Im Frühsommer 2018 wurde die Kontamination N-Nitrosodimethylamin (NDMA) erstmals im Wirkstoff Valsartan gefunden.
- > Sie entstand durch eine Veränderung der Synthese bei der Produktion des Wirkstoffs durch den chinesischen Hersteller Zheijang Huahai.
- > Im Laufe des Jahres wurden sowohl der Schadstoff NDMA als auch das strukturell verwandte N-Nitrosodiethylamin (NDEA) in anderen Sartan-Wirkstoffen von verschiedenen Herstellern nachgewiesen.

Vor diesem Hintergrund zählte schnell auch der Wirkstoff Candesartan zum Kreis der verdächtigen Substanzen. Da Siegfried u.a. Candesartan-Tabletten herstellt, war es für uns geboten, uns ebenfalls zu einem frühen Zeitpunkt mit der Nitrosamin-Thematik zu beschäftigen.

# Vorgeschichte und Vorbereitung

## Der erste Kontakt

### Siegfried und Candesartan

- › Mitte 2018 wurde ein «Candesartan Action Team» etabliert
- › Einfordern und Bewerten von Risikobetrachtungen der externen API Hersteller für die Bildung von NDMA und NDEA
- › Entwicklung und Validierung analytischer Methoden
- › Testen der eingesetzten Candesartan API-Chargen (ca. 1000) auf Abwesenheit von Nitrosaminen.
- › Auf behördliche Anfrage wurde für die APIs Coffein und Theophyllin (Siegfried Minden) eine Risikobetrachtung bzgl. Nitrosaminen erstellt.



Von Links: Remo Borer, Christian Scheidegger, Riitta Paloniemi, Ruth Weyermann, Beatrice Harder, Enno Schweinberger, Wolfgang Hacker (Es fehlen: Ralf Hoss und Andrea Como)

«Die Erfahrungen und Erkenntnisse aus dem Candesartan-Fall stellten eine wichtige Basis für eine schnelle und effiziente Entwicklung des Nitrosaminkonzepts der Firma Siegfried dar.»

# Erste Schritte zur Entwicklung einer Strategie zum Umgang mit der Nitrosamin-Thematik

---

## Vom «Candesartan Action Team» zum «Projektmanagement des Nitrosamin-Falles»

- > Ende September 2019: Bekanntmachung der EMA -> alle humanen Arzneimittel mit synthetisch hergestellten APIs müssen einer Beurteilung bezüglich des Risikos von Nitrosaminen unterzogen werden.
- > Aufgrund unserer Erfahrungen aus dem Candesartan-Fall war uns (Candesartan Action Team) schnell bewusst, dass diese Aufgabe ein professionelles Projektmanagement und erhebliche Ressourcen erfordert.
- > Die zum diesem Zeitpunkt kommunizierte Deadline vom 31.03.2020 machte eine unverzügliche Reaktion erforderlich:
  - > Bildung eines Steering Committee (Okt/Nov. 2019)
  - > Erstellen einer Liste aller «betroffenen» Produkte (Okt 2019)
  - > Involvierung der Q-Leiter aller Siegfried Sites (Nov. 2019)
  - > Abstellung von zwei Projektmanagern (API und Drug Produkts)
  - > Bildung eines Multi-Site Experten-Teams mit insgesamt ca. 50 Mitarbeitenden



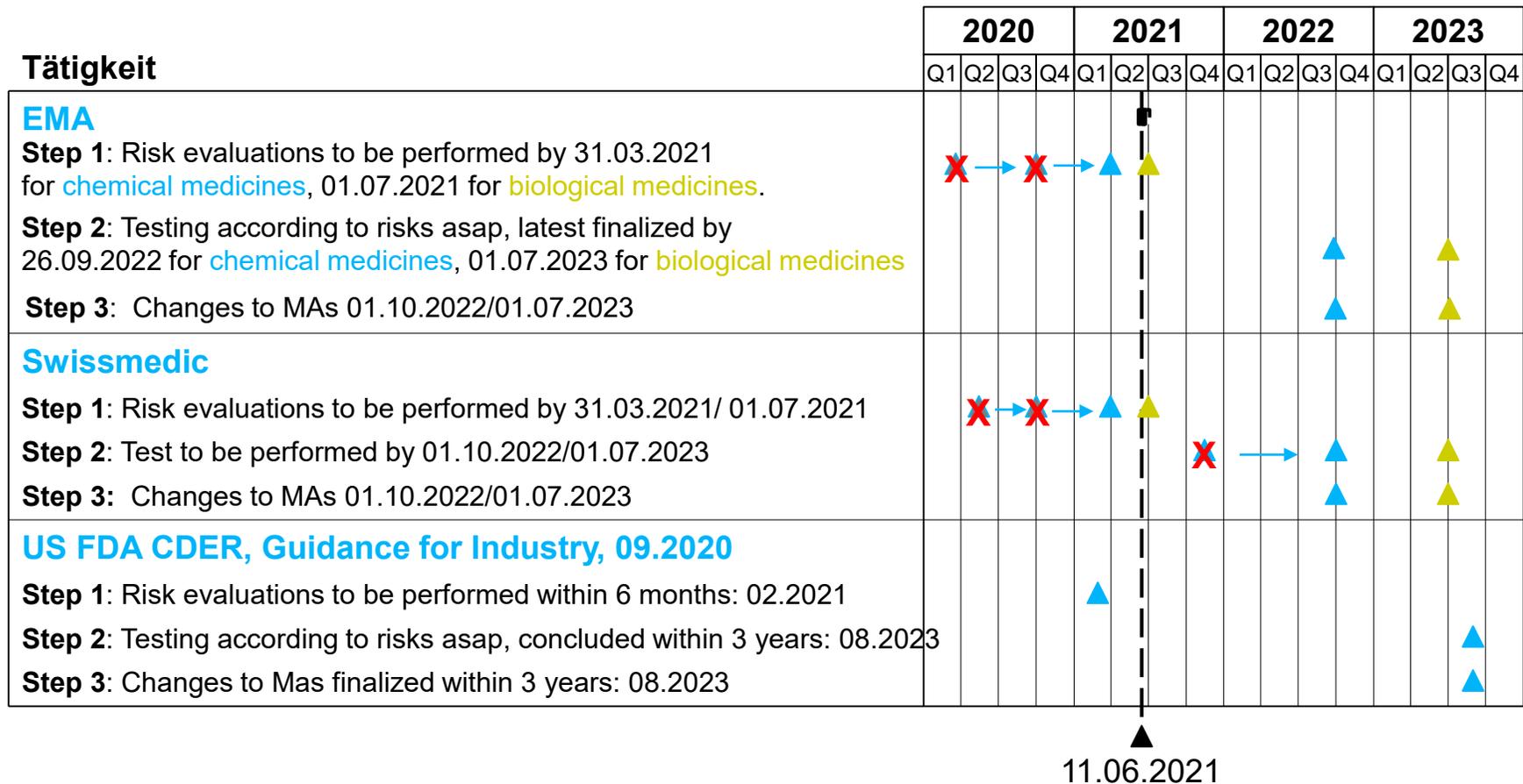
# Die Entwicklung des Konzepts

## Die “URS” des Nitrosamin-Konzepts

---

- › Behördenanforderungen weltweit müssen erfüllt werden
- › Die gesamte Produktpalette (Intermediates, APIs, Fertigarzneimittel) der Firma muss abgedeckt werden
- › Risikobasiertes Vorgehen
- › Beurteilung der eingesetzten Rohstoffe - inklusive Excipients, Lösungsmittel und Verpackungsmaterial.
- › System zur ständigen Aktualisierung der Risikoanalysen (Life Cycle Management)
- › Sinnvolle Kontrollstrategie (Analytik) muss entwickelt werden
- › Alle damals 9 Standorte der Firma sollten harmonisiert sein
- › Spezielle Kundenanforderungen beachten

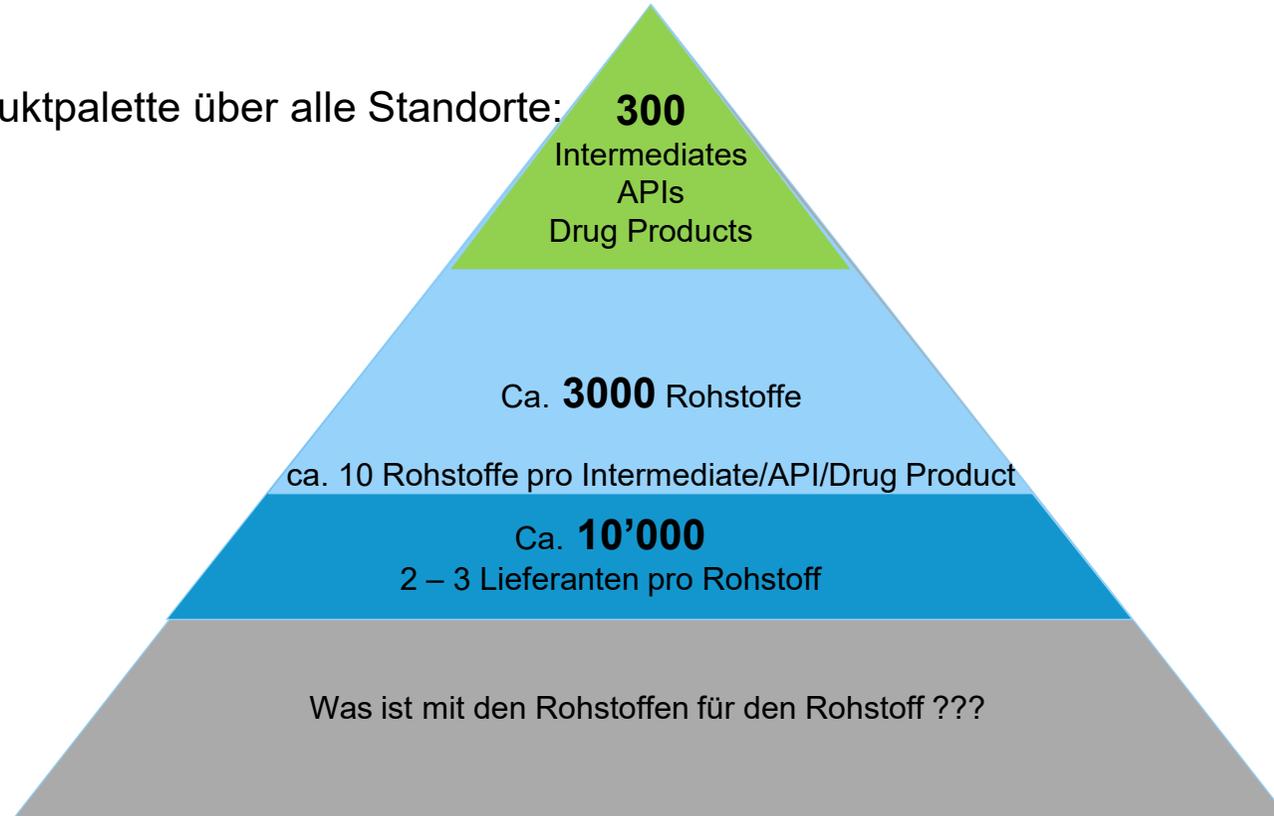
# Behördenanforderungen Nitrosamine Evaluation Timelines



# Produktpalette, bzw. warum war/ist es eine Herausforderung die Timelines einzuhalten?

---

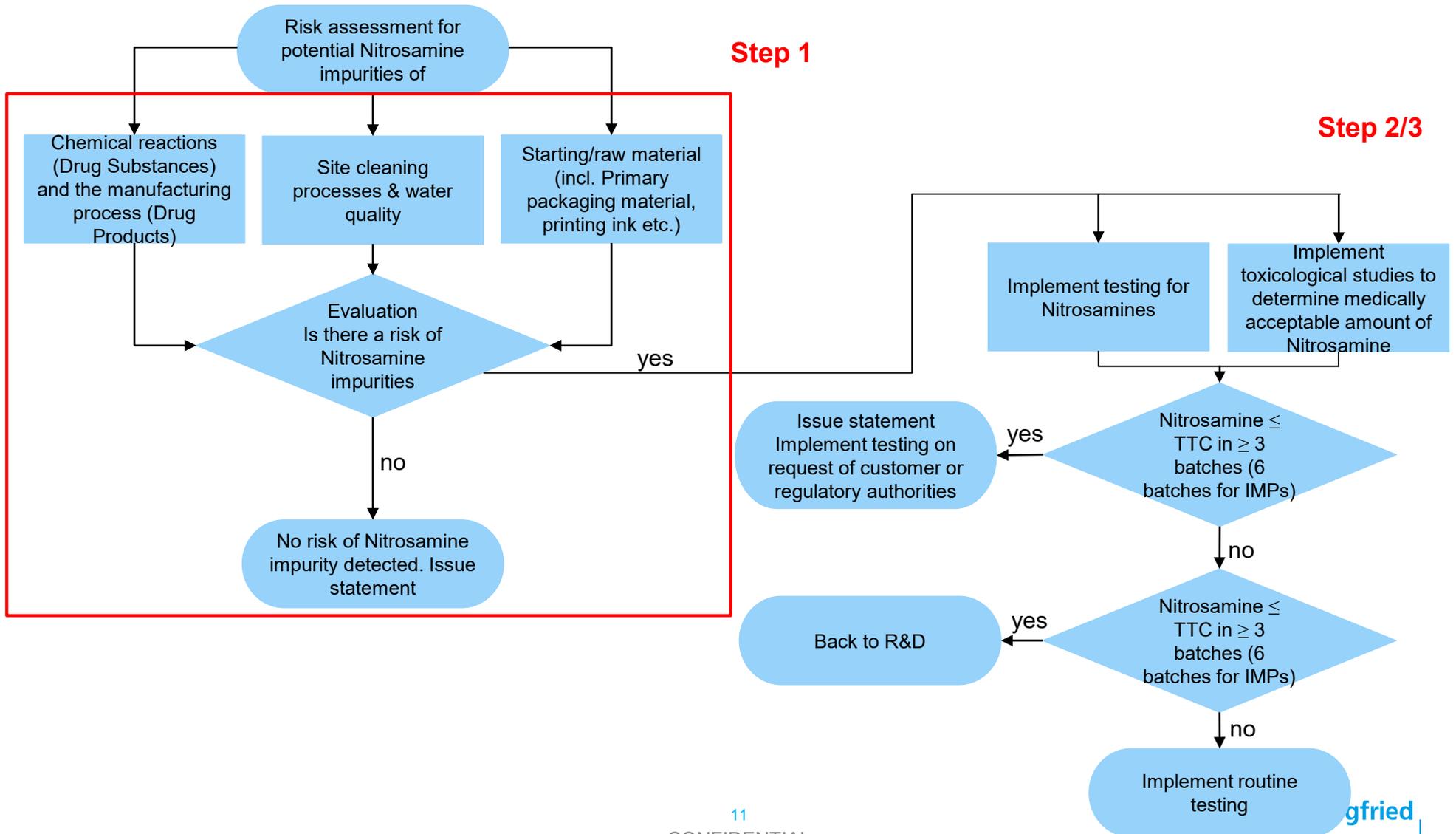
Siegfried Produktpalette über alle Standorte:



- > Eigene Risikobetrachtung bzgl. der Rohstoffe (Triage)
- > Entwicklung eines Fragebogens für Rohstoff-Lieferanten

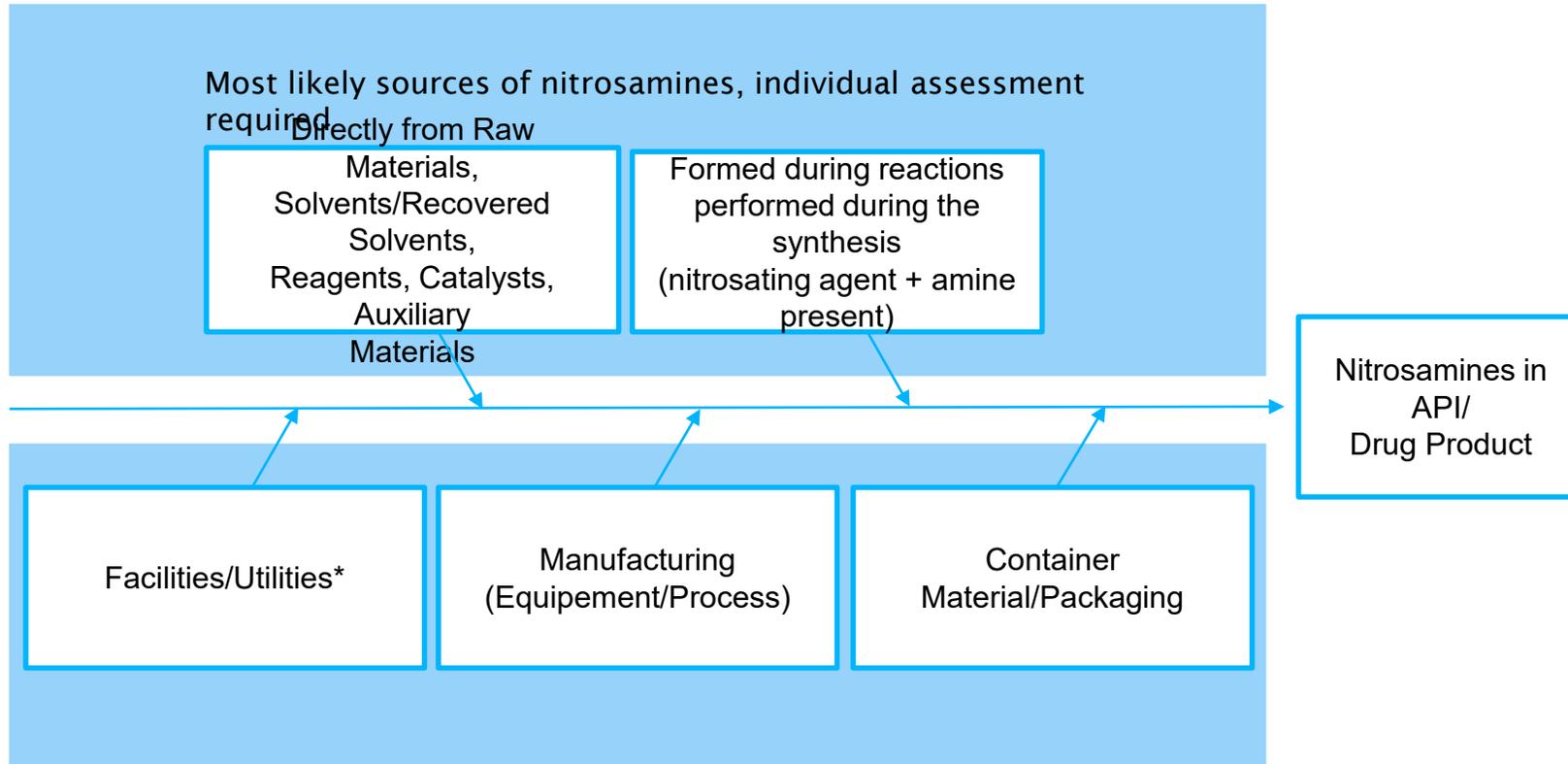
# Das Konzept der Risikobeurteilung und Kontrollstrategie

## Der Prozess als Flussdiagramm



# Konzept der Risikobeurteilung und Kontrollstrategie

Risikobeurteilung “Fishbone -Analyse”, als Grundlage für eigenes “Risk Evaluation Template”



- > Internes Risk Evaluation Template für Siegfried Produkte (API, Drug Product)
- > Questionnaire für Lieferanten

# Das Konzept der Risikobeurteilung und Kontrollstrategie Einschub – Was sind “Nitrosating Agents”?

Sinnvolle Definitionen für «Nitrosating Agents» sind u.a. in folgenden Dokumenten zu finden:

- > EFPIA Decision-Tree for N-nitrosamine risk assessment
- > IPEC Questionnaire For Excipient Nitrosamine Risk Evaluation
- > APIC Report On The Risk Of Potential Presence Of Nitrosamine Impurities

Nitrosating Agent	Struktur	Nitrosating Agent	Struktur
Nitrit Salze	$MNO_2$	Distickstofftrioxid	$N_2O_3$
Nitrat Salze	$MNO_3$	Distickstofftetroxid	$N_2O_4$
Salpetrige Säure	$HNO_2$	Nitrosylhalogenide	Hal-NO
Salpeter Säure	$HNO_3$	Nitrosylthiocyanate	ONSCN
Alkylnitrite	R-ONO	Nitrosophenol	Phenol-NO
Peroxynitrite	ONOO(-)	Nitrosothiol	SH-NO
Nitrosylkation	$NO^+$	Königswasser	$HCl + HNO_3$
Nitro-Verbindungen	R- $NO_2$	Nitrosylchlorid	$NO_2Cl$

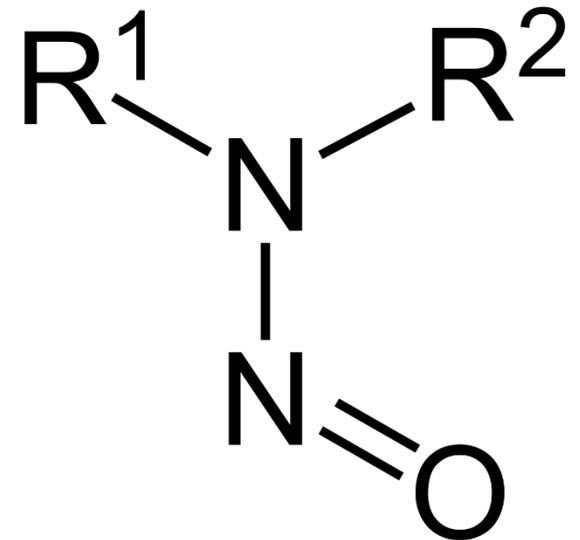
*(Presence Of Nitrosamine Impurities)*

# Das Konzept der Risikobeurteilung und Kontrollstrategie Einschub – Die versteckten Risiken...

---

## Versteckte Quellen von Amininen und «Nitrosating Agents»:

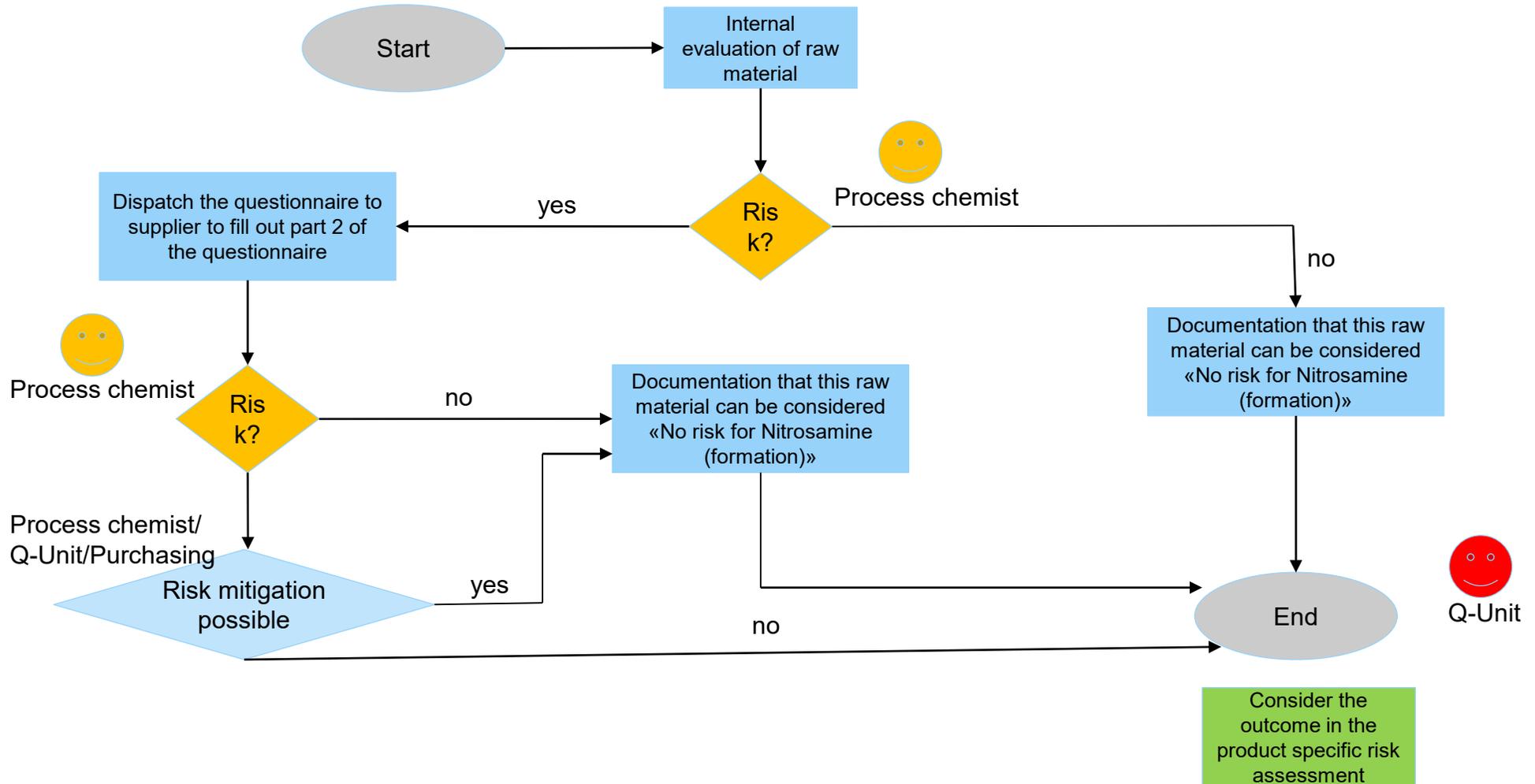
- > Abbau- und Nebenprodukte beachten
- > Vorstufen beachten
- > Welche anderen Produkte werden am Standort hergestellt:
  - Reinigungsprozesse
  - Rezyklierte Lösungsmittel/Katalysatoren, etc.
- > Rezyklierte Lösungsmittel vom Lieferanten?
- > Etc.



Ohne fundiertes chemisches Wissen und genaue Kenntnisse der Prozesse ist keine seriöse Risikobeurteilung möglich!

# Das Konzept der Risikobeurteilung und Kontrollstrategie

Flussdiagramm: Beurteilung Rohstoffe/Lösungsmittel/Excipients/Etc.



# Das Konzept der Risikobeurteilung und Kontrollstrategie Lifecycle Management

---

Die Risikobeurteilungen sind «lebende Dokumente», die ständig auf dem aktuellen Stand gehalten werden müssen, d.h. diese sollten in den Change Control-Prozess der Firma eingebunden werden. Insbesondere bei

- > Wechsel eines Lieferanten von Lösungsmitteln oder Rohmaterialien
- > Änderung von Reinigungsverfahren
- > Änderung von Herstellschritten
- > Änderung des Primärpackmittels

ist der Einfluss auf das Risiko der Nitrosamin-Bildung zu berücksichtigen.

Bei einer Änderung des Lieferanten bzw. der Synthese-Route ist eine Aktualisierung der Risikobeurteilung unerlässlich!

# Die Kontrollstrategie

## ...Anmerkungen...

---

- › Limit basierend auf Basis auf ICH M7 (ggf. toxikologisches Gutachten erforderlich)
- › Kontrollstrategie sollte möglichst bereits die Vermeidung der Nitrosamin-Bildung beinhalten:
  - › Testen auf «Nitrosating Agents» bzw. Amine
- › Nitrosamin-Test nicht (nur) erst am finalen Arzneimittel
- › Analytische Methode sollte wenn möglich leicht auf andere Produkte übertragbar sein

Wählen Sie die analytische Methode bzw. die Technik passend zum Einsatz (Limit!)

# Die Kontrollstrategie

## Unsere Erfahrungen mit verschiedenen Analyse-Techniken

Technik	Vorteile	Nachteile
LC-UV	<ul style="list-style-type: none"><li>+ Standardgeräte</li><li>+ Robust</li><li>+ Kostengünstig</li><li>+ Routinetechnik</li><li>+ Probenaufarbeitung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Keine Auswertung bei Co-Elution möglich</li><li>- Sensitivität (LOQ ~ 0.5ppm)</li></ul>
LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"><li>+ Sensitivität</li><li>+ Auswertung auch bei Co-Elution möglich</li><li>+ Probenaufarbeitung (weniger Probleme bei nicht gelöstem Material)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Teuer</li><li>- Komplex</li></ul>
GC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"><li>+ Sensitivität (nicht gelöste Stoffe kommen nicht zum Detektor)</li><li>+ Auswertung auch bei Co-Elution möglich</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Teuer</li><li>- Komplex</li><li>- Probenvorbereitung aufwendig</li><li>- Probleme mit Probenmatrix («Geräteverschmutzung»)</li></ul>

# Zusammenfassung

## “Lessons Learned”

---

- > Zusammenarbeit der Behörden untereinander, Kommunikation zwischen Behörden und Industrie, sowie Abstimmung innerhalb der Industrie ist bei akuten globalen Themen ist sehr wichtig
- > Chemisches Wissen und Kenntnisse der Herstellprozesse ist essentiell
- > Kenntnis und Kontrolle der Lieferkette ist unerlässlich
- > Die Risikobeurteilungen sind «lebende Dokument» -> Change Control!!!
- > Manchmal ist «Um die Ecke denken» Pflicht!
- > Halten Sie sich ständig über aktuelle Entwicklungen auf dem laufenden-> Regelmässige Recherchen durchführen, Netzwerke aufbauen

# Hilfreiche Literatur

---

- > EFPIA Decision-Tree for N-nitrosamine risk assessment
- > IPEC Questionnaire For Excipient Nitrosamine Risk Evaluation
- > APIC Report On The Risk Of Potential Presence Of Nitrosamine Impurities
- > EMA Assessment Report “Nitrosamine impurities in human medicinal products” and related “Q&As”
- > US FDA Guidance for Industry “Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs”
- > Swissmedic “Potentielle Verunreinigungen mit Nitrosaminen”

# Disclaimer

---

This presentation may contain confidential and proprietary information. Any use of the presentation or the information therein without specific permission of Siegfried is prohibited.

No representations or warranties of any kind are made with regard to the accuracy or completeness of the information provided in or in connection with this presentation. Any statements, estimates and projections with respect to Siegfried's anticipated future business or performance were prepared based on assumptions and information available at the time this presentation was prepared.

Siegfried does not assume any liability or responsibility for actions or decisions of third parties based on this presentation.

