

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Sartan enthaltende Arzneimittel sind wichtige Behandlungsoptionen für schwerwiegende oder potenziell schwerwiegende Erkrankungen wie Hypertonie oder bestimmte Herz- oder Nierenkrankungen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sartan enthaltenden Arzneimitteln in diesen Anwendungsgebieten sind an sich bereits gut etabliert und werden in dieser Befassung nicht infrage gestellt. Das zentrale Thema dieser Befassung betrifft den Nachweis von Kontaminationen mit *N*-Nitrosamin (insbesondere NDMA und/oder NDEA) in Sartanen, die daraus resultierenden potenziellen Langzeitrisiken für Patienten und die Maßnahmen zur bestmöglichen Minimierung dieser Kontaminationen.

Nitrosamine sind chemisch einfache Moleküle und können sich bei pharmazeutischen Herstellungsschritten bilden, wenn sekundäre (oder tertiäre) Amine und Nitrite vorhanden sind (in der Regel unter sauren Bedingungen). Dies ist der Hintergrund des aktuellen Befassungsverfahrens. Es gilt jedoch zu beachten, dass sich Nitrosamine auch in vielen anderen Situationen bilden können, einschließlich bei biologischen Vorgängen.

NDMA und NDEA sind zwei der stärksten bekannten mutagenen Karzinogene. Sobald das Problem der Nitrosamin-Kontamination bekannt wurde, wurden von zuständigen Behörden in der gesamten EU unverzüglich Sicherheitsmaßnahmen ergriffen, wie z. B. Rückrufe betroffener Chargen aus Apotheken. Anfangs war dies nur für Valsartan enthaltende pharmazeutische Wirkstoffe (API) von wenigen Herstellern erforderlich, wurde später jedoch auch für einige andere Sartane mit einem Tetrazolring notwendig.

Bewertung des erhöhten Krebsrisikos

Die Auswirkungen von NDMA und NDEA auf die menschliche Gesundheit werden aktuell lediglich von tierexperimentellen Studien extrapoliert. Da allerdings die in diesen Studien dokumentierten DNA-schädigenden Mechanismen auch für Menschen relevant sind und *In-vitro*-Daten in menschlichen Zellen sich von denen in Tierzellen nicht wesentlich unterscheiden, ist es ratsam anzunehmen, dass bei Tieren beobachtete Wirkungen auch beim Menschen nach Exposition gegenüber ausreichend großen Mengen dieser Nitrosamine auftreten können.

Neben NDMA und NDEA wurden in einigen sartanhaltigen Arzneimitteln auch andere *N*-Nitrosamine nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Risiken bei mehreren Expositionen in Patienten summieren, da mutagene Karzinogene aktuell als Toxine gelten, deren Wirkung sich aufsummiert.

Die ICH-Leitlinie M7(R1) legt Grundsätze für die Bestimmung von Grenzwerten für mutagene/DNA-reaktive Verunreinigungen fest. Die Bestimmung einer akzeptablen Aufnahme (*acceptable intake, AI*) basiert auf der Extrapolation karzinogener Risiken von Karzinogenitätsdaten zu Nagetieren als die Dosis, die bei 100 000 Individuen, die ein Leben lang der Verunreinigung ausgesetzt werden, zu einem Krebsfall führt. *N*-Nitrosamine gehören in dieser Leitlinie zu den Verbindungen, die eine sogenannte „*Cohort of Concern*“ (besorgniserregende Kohorte von Stoffen) darstellen. Aus diesen Gründen sollten *N*-Nitrosamin-Verunreinigungen in Arzneimitteln wie Sartanen, die für die Langzeitanwendung vorgesehen sind, so weit wie möglich reduziert werden.

Eine vollständige Risikobewertung für Patienten, die zuvor gegenüber NDMA- und/oder NDEA-Verunreinigungen in Sartanen (insbesondere Valsartan, bei dem die höchste Nitrosamin-Kontamination festgestellt wurde) exponiert waren, ist nicht möglich, da das tatsächliche Ausmaß der Patientenexposition nicht bekannt ist. Für eine individuelle Risikobewertung wären Daten zu den genauen Arzneimitteln und Chargen erforderlich, die vom jeweiligen einzelnen Patienten angewendet wurden. Daher basiert die Risikobewertung auf einem potenziellen Worst-Case-Szenario; dies wäre eine teilweise kombinierte Exposition gegenüber den höchsten Konzentrationen von NDEA über einen Zeitraum von 4 Jahren (2011–2015) und von NDMA über einen Zeitraum von 6 Jahren (2012–2018),

die über ein Sartan gemeldet wurden, was zu einem kumulativen theoretischen erhöhten Krebsrisiko von 29,5: 100 000 bzw. 1:3 390 (0,029 %) bei Extrapolation aus den verfügbaren Studien an Ratten gemäß ICH M7(R1) führen würde. Im Vergleich zu dem Risiko, im Laufe eines Lebens an Krebs zu erkranken, das sich in der europäischen Bevölkerung auf ca. 50 % beläuft, wird dieses zusätzliche Risiko als sehr niedrig eingestuft.

Erwägungen zur Überwachung exponierter Patienten

Das vorstehend genannte sehr niedrige theoretische Risiko muss gegen die Risiken potenzieller Maßnahmen zur Überwachung von Patienten (wie z. B. Darm- oder Magenspiegelung) abgewogen werden, die das theoretische erhöhte Krebsrisiko übersteigen können. Im Rahmen einer kürzlich durchgeführten Überprüfung wurde bei der Darmspiegelung für das Krebsscreening das Risiko einer Perforation auf 4 pro 10 000 (95 %-Konfidenzintervall: 2–5) sowie einer starken Blutung auf 8 pro 10 000 (95 %-Konfidenzintervall: 5–14) geschätzt. Darüber hinaus stellte man fest, dass fortschreitendes Alter, Begleiterkrankungen und die Anwendung von Antikoagulanzien stark mit gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Komplikationen verbunden sind. Des Weiteren ist/sind das/die Zielorgan(e) einer NDMA-/NDEA-Toxizität beim Menschen nach wie vor nicht ausreichend geklärt.

Aus diesen Gründen konnte der CHMP keine Krebsscreening-Methoden identifizieren, von denen Patienten profitieren würden.

Maßnahmen zur Risikominderung

Gegebenenfalls wurden angemessene regulatorische Maßnahmen (wie z. B. Quarantäne oder Chargenrückrufe) ergriffen.

Es sind weitere Maßnahmen erforderlich, um das erneute Auftreten derartiger Kontaminationen prospektiv zu minimieren.

Basierend auf allen verfügbaren Daten verlangt der CHMP Folgendes:

1. Obligatorische Durchführung von Risikobewertungen bei Herstellungsprozessen der Arzneimittelpulstanzen, um das theoretische Risiko einer Bildung von und Kontamination mit *N*-Nitrosamin zu bewerten.
2. Falls notwendig, Änderung der Herstellungsprozesse, um die Kontamination so weit wie möglich zu minimieren.
3. Umsetzung einer Kontrollstrategie, um Verunreinigungen mit *N*-Nitrosamin im API (oder, falls begründet, im Zwischenprodukt) nachzuweisen und zu kontrollieren.

Insbesondere war der CHMP der Auffassung, dass die NDMA- und NDEA-Grenzwerte so niedrig wie technisch möglich sein sollten. In dieser Hinsicht wäre laut den verfügbaren Daten zu Analysemethoden eine Quantifizierungsgrenze von 0,03 ppm für NDMA und NDEA umsetzbar. Diese Grenze wird als ein ausreichend belastbarer Schwellenwert für API angesehen, der technisch erreichbar ist. Im Vergleich zu den täglichen Aufnahmemengen, die basierend auf ICH M7(R1) unter Verwendung nicht-klinischer Toxikologie berechnet wurden, ist es möglich, zusätzliche Sicherheitsfaktoren von 2,73–27,3 für NDMA und 10,0–100 für NDEA zu generieren, indem 0,03 ppm als der gemeinsame technische Zielgrenzwert für NDEA und NDMA in Sartan-API mit Tetrazolring festgelegt wird. Dem vorgeschlagenen Ansatz liegt das Konzept zugrunde, die Anzahl der Verunreinigungen mit *N*-Nitrosamin so gering wie möglich zu halten, und zwar unabhängig von der Art des Sartans oder der Dosis.

Der Grenzwert von 0,03 ppm für NDMA und NDEA wird nach einer Übergangsphase von 2 Jahren ab Bekanntgabe des Beschlusses der Kommission durchsetzbar sein. Während dieses Zeitraums sind Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Hersteller angehalten, entsprechende Änderungen am Herstellungsprozess der Arzneimittelsubstanzen vorzunehmen und angemessene Analysemethoden zu entwickeln sowie gleichzeitig eine ausreichende Belieferung des Marktes mit diesen essentiellen Arzneimitteln sicherzustellen. Es wird ein vorläufiger Grenzwert basierend auf der täglichen Aufnahme gemäß den Grundsätzen in ICH M7(R1) unter Verwendung von toxikologischen Daten festgelegt, um diese Verunreinigungen in der Zwischenzeit auf einem akzeptablen Niveau zu halten. Diese vorläufigen Grenzwerte basieren auf der Tageshöchstdosis, die in der EU für jedes der Sartane zugelassen ist, und variieren daher untereinander, wie in der nachstehenden Tabelle dargestellt:

Arzneistoff (API)	Tageshöchstdosis (mg)	NDEA Grenzwert in ppm im API	NDMA Grenzwert in ppm im API
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Candesartan	32	0,820	3,000

Wenn NDMA und NDEA in einer API-Charge gleichzeitig nachgewiesen werden, sollte dies angesichts der Tatsache, dass eine kombinierte Kontamination zu einem kombinierten Risiko führen würde, das unter Umständen höher ist als ein zusätzlicher Krebsfall bei 100 000 Personen, zur Ablehnung der jeweiligen Charge führen.

Zwar konzentrieren sich die Maßnahmen auf NDMA und NDEA, jedoch sollten die in diesem Verfahren angewendeten Grundsätze hinsichtlich Beurteilung der Toxikologie, Kontrollstrategie und Änderungen an den Herstellungsprozessen für Arzneimittelsubstanzen analog auch auf andere Nitrosamine angewendet werden.

Wenn andere Nitrosamine festgestellt werden, sollte dies unverzüglich den zuständigen Behörden gemeldet werden, zusammen mit einer toxikologischen Beurteilung der Verunreinigung, einer klinischen Beurteilung für die exponierten Patienten, einer Ursachenanalyse und einem Korrekturplan (z. B. Änderungen am Herstellungsprozess).

Insgesamt bleibt unter Berücksichtigung der in diesem Verfahren ausgewerteten verfügbaren Daten das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die ein Sartan mit Tetrazolring enthalten, vorbehaltlich der festgelegten Bedingungen positiv.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die Sartane mit einer Tetrazolgruppe enthalten (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan).
- Der CHMP prüfte Daten zur Qualität im Hinblick auf den Herstellungsprozess von Sartanen mit einer Tetrazolgruppe, analytische Daten einschließlich Testergebnisse und verfügbarer Methoden und toxikologische Daten, die für die N-Nitrosamine verfügbar sind, welche in einigen dieser Arzneimittel nachgewiesen wurden. Der CHMP führte außerdem eine Risikobewertung für Patienten mit früherer Exposition gegenüber NDMA und NDEA in Sartanen durch und berechnete die täglichen Aufnahmemengen basierend auf den Grundsätzen von

ICH M7(R1), die mit einem zusätzlichen Lebenszeitrisiko von 1 von 100 000 Patienten verbunden sind.

- Basierend auf der Analyse potenzieller Ursachen war der CHMP der Auffassung, dass alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Risikobewertung der für die API in ihren fertigen Arzneimitteln verwendeten Herstellungsprozesse durchführen sollten, um das Risiko einer Bildung von und Kontamination mit *N*-Nitrosaminen zu bewerten.
- Eine zweijährige Übergangsphase wird als akzeptabel angesehen, um die Herstellungsprozesse so zu ändern, dass eine Synthese ermöglicht wird, bei der keine *N*-Nitrosamine gebildet werden, um Analysemethoden für die Kontrollstrategie einzuführen und um Arzneimittelknappheiten zu vermeiden.
- Während dieser Phase sind die Verunreinigungen mit NDMA und NDEA in den API für einen Übergangszeitraum auf Grenzwerten zu halten, die basierend auf den Grundsätzen von ICH M7(R1) mithilfe validierter Assays berechnet wurden.
- Nach der Übergangsphase ist ein Grenzwert für NDMA und NDEA von maximal 0,03 ppm umzusetzen, was, basierend auf den Möglichkeiten der verfügbaren Analysemethoden, der niedrigsten quantifizierbaren Konzentration entspricht.
- Wenn andere *N*-Nitrosamine nachgewiesen werden, sollte dies unverzüglich den zuständigen Behörden gemeldet werden, zusammen mit einer toxikologischen Beurteilung der Verunreinigung, einer klinischen Beurteilung für die exponierten Patienten, einer Ursachenanalyse und einem Korrekturplan.
- Der CHMP konnte angesichts der Unsicherheit bezüglich des Zielorgans/der Zielorgane einer NDMA-/NDEA-Toxizität beim Menschen und der Risiken von Maßnahmen zur Überwachung von Patienten (wie z. B. Darm- oder Magenspiegelung), die möglicherweise das theoretische erhöhte Krebsrisiko überschreiten, keine Krebsscreening-Methoden identifizieren, von denen Patienten profitieren würden.

Gutachten des CHMP

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan enthaltenden Arzneimitteln unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan enthaltenden Arzneimitteln.