

Bijlage I
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Als onderdeel van de beoordeling in het kader van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 voor sartanen met een tetrazoolring heeft het Comité geadviseerd de voorwaarden voor sartanen met een tetrazoolring te herzien om rekening te houden met de aanbevelingen van de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, inzake nitrosaminen. Op 29 juli 2020 stuurde de Europese Commissie een brief aan het EMA met het verzoek het effect te beoordelen van de uitkomst van de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, inzake nitrosaminen, die op 25 juni 2020 werd vastgesteld, op het CHMP-advies van 31 januari 2019 voor de wetenschappelijke beoordeling en herziening krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG betreffende angiotensine II-receptorantagonisten (sartanen) met een tetrazoolgroep (EMA/H/A-31/1471).

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Op basis van de kennis die sinds de verwijzingsprocedure voor sartanen is verkregen over de aanwezigheid van nitrosaminen in geneesmiddelen en rekening houdend met de gegevens die tijdens de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, werden beoordeeld, met name met betrekking tot de methodologie voor het berekenen van de grenswaarden in geval van (meervoudige) verontreiniging en mogelijke onderliggende oorzaken, was het CHMP van mening dat de uitkomst van de verwijzing voor sartanen moet worden gewijzigd om rekening te houden met de uitkomst van de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3. Na in aanmerking te hebben genomen dat het geval inzake sartanen zeer goed is bestudeerd en dat de API-processen werden aangewezen als de voornaamste en vaak enige onderliggende oorzaak, is het CHMP van mening dat er geen sprake is van een specifiek aspect dat een algemene uitzondering voor sartanen met een tetrazoolring zou rechtvaardigen.

In de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, ondersteunde het CHMP niet de benadering om nitrosaminen onder controle te houden op basis van analytisch vermogen (dat wil zeggen een technische grenswaarde toegepast op het niveau van werkzame farmaceutische ingrediënten), aangezien hierbij geen rekening wordt gehouden met toxicologische gegevens en de grenswaarden voor verschillende nitrosaminen van elkaar kunnen verschillen; bovendien zouden de grenswaarden afhankelijk van de dagelijkse dosis van het geneesmiddel kunnen leiden tot verschillende feitelijke blootstellingen. Nitrosaminen moeten doorgaans ook op eindproductniveau onder controle worden gehouden, aangezien er verschillende onderliggende oorzaken naar voren kwamen die verband houden met de vervaardiging van het eindproduct. Het controlepunt voor nitrosaminen dient zodanig te worden gekozen dat het de garantie biedt dat de in het eindproduct aanwezige onzuiverheid onder de aanvaardbare grenswaarde blijft.

Het CHMP is daarom van mening dat de aanbevelingen die in de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, werden gedaan, ook relevant zijn voor sartanen met een tetrazoolring.

Gezien het bovenstaande concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) met een tetrazoolgroep (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) gunstig is, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen worden aangebracht.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de brief van de Europese Commissie aan het EMA van 29 juli 2020 in aanmerking genomen;

- het CHMP heeft de voorwaarden afkomstig uit de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) met een tetrazoolgroep (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) beoordeeld in het kader van de aanbevelingen uit de beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 betreffende onzuiverheden in geneesmiddelen voor menselijk gebruik;
- het CHMP was van oordeel dat er geen sprake is van een specifiek aspect dat een algemene uitzondering voor sartanen met een tetrazoolring zou rechtvaardigen, en stemde ermee in de specificaties voor NDMA en NDEA te verplaatsen van de werkzame stof naar het eindproduct, met een grenswaarde volgens ICH M7(R1)-principes voor stoffen in een zorgwekkend cohort ("cohort of concern") voor levenslange blootstelling;
- daarnaast zijn de aanbevelingen krachtens artikel 5, lid 3, over meervoudige nitrosamineverontreinigingen, het achterwege laten van tests en de optie om periodieke tests (skip testing) uit te voeren, ook van toepassing;
- in het algemeen kunnen bij de risicobeoordeling voor eindproducten van sartanen met een tetrazoolring de tijdlijnen voor het verzoek tot herziening voor producten die chemisch geproduceerde werkzame stoffen bevatten worden gevolgd, rekening houdend met de inspanningen die nodig zijn om alle mogelijke risico's volledig te verklaren en tests uit te voeren, bijvoorbeeld voor andere nitrosaminen. De uiterste termijn voor de uitvoering van de risicobeoordeling voor de werkzame stof kan echter worden gehandhaafd op twee jaar na het oorspronkelijke besluit van de Commissie, aangezien het te verwachten is dat de vergunninghouders al voortgang hebben geboekt bij de naleving van deze voorwaarde.

Het advies van het CHMP

Daarom is het CHMP derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) met een tetrazoolgroep (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) gunstig blijft mits de hierboven beschreven wijzigingen in de voorwaarden worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) met een tetrazoolgroep (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).