

Allegato I
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

I medicinali contenenti sartani rappresentano importanti opzioni di trattamento per condizioni gravi o potenzialmente gravi come l'ipertensione o alcune malattie cardiache o renali. L'efficacia e la sicurezza dei medicinali contenenti sartani in queste indicazioni sono di per sé ben note e non sono messe in discussione nel presente deferimento. La questione fondamentale del presente deferimento riguarda il rilevamento di contaminazioni da *N*-nitrosammina (soprattutto NDMA e/o NDEA) nei sartani, il conseguente rischio potenziale a lungo termine per i pazienti e le misure per ridurre al minimo, per quanto possibile, tali contaminazioni.

Le nitrosammine sono molecole chimicamente semplici e possono formarsi in fasi di produzione farmaceutica ogniqualvolta vi sia la presenza di ammine secondarie (o terziarie) e di nitriti, generalmente in condizioni di acidità. Questo è il contesto dell'attuale procedura di deferimento. Tuttavia occorre osservare che le nitrosammine possono formarsi anche in molte altre situazioni, ivi compresi i processi biologici.

NDMA e NDEA sono due dei più potenti agenti cancerogeni mutageni conosciuti. Non appena il problema della contaminazione da nitrosammina è divenuto noto, le autorità competenti di tutta l'UE hanno adottato misure precauzionali immediate, come i ritiri dalle farmacie dei lotti interessati. Inizialmente, ciò è stato necessario solo per gli API contenenti valsartan di alcuni fabbricanti, ma in seguito anche per altri sartani con un anello di tetrazolo.

Valutazione del rischio incrementale di cancro

Attualmente l'impatto di NDMA e NDEA sulla salute umana è dedotto solo da studi sugli animali. Tuttavia, poiché i meccanismi di danneggiamento del DNA documentati in tali studi sono rilevanti anche per gli esseri umani e i dati *in vitro* nelle cellule umane non si discostano notevolmente da quelli delle cellule animali, è prudente supporre che gli effetti osservati negli animali possano manifestarsi anche negli esseri umani dopo l'esposizione a quantità sufficientemente elevate di tali nitrosammine.

Oltre a NDMA e NDEA è stata rilevata la presenza di altre *N*-nitrosammine in alcuni medicinali contenenti sartani. I rischi derivanti da esposizioni multiple sono considerati aggiuntivi nei pazienti in quanto gli agenti cancerogeni mutageni sono considerati attualmente come accumulo di tossine.

La linea guida ICH M7 (R1) definisce i principi per stabilire i limiti relativi alle impurezze mutagene/reattive nei confronti del DNA. La determinazione di un'assunzione accettabile si basa sulla deduzione del rischio cancerogeno dai dati di cancerogenicità nei roditori, in quanto la dose ha dato origine a un caso di cancro tra le 100 000 persone esposte all'impurezza nell'arco della propria vita. In questa linea guida le *N*-nitrosammine appartengono ai composti di un "gruppo che desta preoccupazione". Per questi motivi è opportuno ridurre il più possibile le impurezze di *N*-nitrosammina in prodotti farmaceutici, come ad esempio i sartani, destinati ad un uso a lungo termine.

Dal momento che la reale portata dell'esposizione dei pazienti risulta ignota, non è possibile effettuare una valutazione totale del rischio per i pazienti precedentemente esposti alle impurezze di NDMA e/o NDEA nei sartani, in particolare nel valsartan, in cui è stata riscontrata la più alta contaminazione da nitrosammina. Una valutazione individuale dei rischi richiederebbe la presenza di dati relativi ai farmaci e ai lotti precisi utilizzati da ciascun paziente. Pertanto la valutazione dei rischi si basa su un potenziale scenario più sfavorevole, che comporterebbe un'esposizione parzialmente combinata ai livelli più elevati di NDEA per quattro anni (2011-2015) e di NDMA per sei anni (2012-2018) segnalati con un sartano, con un conseguente rischio incrementale di cancro cumulativo teorico di 29,5:100 000 o 1:3 390 (0,029 %) se dedotto dagli studi disponibili sui ratti secondo l'ICH M7 (R1). Rispetto al rischio di cancro nell'arco di vita nella popolazione europea pari al 50 % circa, questo rischio aggiuntivo è considerato molto basso.

Considerazioni sul monitoraggio dei pazienti esposti

Il rischio teorico molto limitato menzionato in precedenza deve essere controbilanciato dai rischi di potenziali misure di monitoraggio dei pazienti, come la colonoscopia o la gastroscopia, che possono superare il rischio incrementale di cancro teorico. Ad esempio, un recente riesame ha stimato i rischi di perforazione per quattro su 10 000 (intervallo di confidenza al 95 %, 2-5) e di un'emorragia maggiore per otto su 10 000 (intervallo di confidenza del 95 %, 5-14) con la colonoscopia di screening. Inoltre, l'avanzamento di età, la comorbilità e l'uso di anticoagulanti hanno rivelato un forte legame con complicazioni gastrointestinali e di altro tipo. Inoltre, non è ancora sufficientemente chiaro quale sia o quali siano l'organo/gli organi bersaglio della tossicità NDMA/NDEA negli esseri umani.

Per questi motivi, il CHMP non è stato in grado di individuare i metodi di screening del cancro di cui i pazienti potrebbero beneficiare.

Misure per l'attenuazione del rischio

Laddove necessario sono state adottate le opportune misure normative (quali quarantena o ritiri dei lotti).

Occorre prevedere ulteriori misure per ridurre al minimo la potenziale reiterazione di tale contaminazione.

Sulla base di tutti i dati disponibili, il CHMP chiede quanto segue:

1. realizzare valutazioni del rischio obbligatorie per i processi di produzione dei principi attivi al fine di valutare il rischio teorico di formazione di *N*-nitrosammina e relativa contaminazione;
2. modificare, ove necessario, i processi di produzione per ridurre al minimo possibile la contaminazione;
3. attuare una strategia di controllo per l'individuazione e il contenimento delle impurezze di *N*-nitrosammina nell'API (o, eventualmente, nella sostanza intermedia).

In particolare, il CHMP ha ritenuto che i limiti di NDMA e NDEA debbano essere quanto più bassi possibile sotto il profilo tecnico. A tal riguardo, in base ai dati disponibili sui metodi di analisi sarebbe possibile ottenere un limite di quantificazione di 0,03 ppm per NDMA e NDEA. Tale limite è considerato una soglia sufficientemente solida per gli API che può essere tecnicamente raggiunta. Rispetto ai livelli di assunzione giornaliera calcolati in base all'ICH M7 (R1) con l'uso della tossicologia non clinica, è possibile generare ulteriori fattori di sicurezza compresi tra 2,73 e 27,3 per NDMA e tra 10,0 e 100 per NDEA, definendo lo 0,03 ppm come limite massimo tecnico comune per NDEA e NDMA negli API a base di sartano con tetrazolo. Il concetto di base dell'approccio proposto consiste nel mantenere la quantità di impurezze di *N*-nitrosammina il più bassa possibile, indipendentemente dal tipo di sartano o di dose.

Il limite di 0,03 ppm per NDMA e NDEA sarà imposto dopo un periodo transitorio di due anni dalla notifica della decisione della Commissione. Durante questo periodo, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i fabbricanti sono tenuti a introdurre le modifiche rilevanti ai processi di produzione dei principi attivi, nonché a sviluppare metodi analitici appropriati, garantendo nel contempo un adeguato approvvigionamento del mercato per tali medicinali essenziali. È fissato un limite provvisorio basato sulle assunzioni giornaliere secondo i principi dell'ICH M7 (R1) usando dati tossicologici per contenere nel frattempo tali impurezze ad un livello accettabile. I limiti provvisori si fondano sulla dose massima giornaliera autorizzata nell'UE per ciascun sartano e quindi variano tra loro, come indicato nella tabella seguente.

Principio attivo	Dose massima giornaliera (mg)	NDEA Limite in ppm nell'API	NDMA Limite in ppm nell'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

L'eventuale rilevamento di NDMA e NDEA in parallelo in un lotto di API dovrebbe comportare il rifiuto di quest'ultimo, considerando che una contaminazione combinata si tradurrebbe in un rischio combinato, che può essere superiore rispetto a un ulteriore caso di cancro su 100 000 individui.

Sebbene le misure siano incentrate su NDMA e NDEA, i principi utilizzati nella presente procedura in termini di valutazione tossicologica, strategia di controllo e modifiche ai processi di produzione dei principi attivi sono d'applicarsi per analogia ad altre nitrosammine.

L'individuazione di altre nitrosammine deve essere immediatamente comunicata alle autorità competenti, insieme a una valutazione tossicologica dell'impurezza, una valutazione clinica per i pazienti esposti, un'analisi delle cause all'origine e un piano d'azione correttivo (ad esempio modifiche del processo di produzione).

Nel complesso, tenuto conto dei dati disponibili valutati nella presente procedura, il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti un sartano con un anello di tetrazolo resta positivo, nel rispetto delle condizioni imposte.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il CHMP ha valutato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i prodotti contenenti sartani con un gruppo tetrazolico (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan);
- il CHMP ha esaminato i dati sulla qualità relativi ai processi di produzione di sartani con un gruppo tetrazolico, i dati analitici, compresi i risultati dei test e i metodi disponibili nonché i dati tossicologici disponibili per le N-nitrosammine rilevate in alcuni di questi prodotti. Il CHMP ha inoltre effettuato una valutazione dei rischi per pazienti esposti in precedenza a NDMA e NDEA in sartani e ha calcolato i livelli di assunzione giornaliera in base ai principi dell'ICH M7 (R1), associati a un ulteriore rischio nell'arco di vita di 1 su 100 000 pazienti;
- sulla base dell'analisi delle potenziali cause all'origine, il CHMP ha ritenuto che tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio debbano effettuare una valutazione dei rischi dei processi di produzione utilizzati per gli API nei loro prodotti finiti al fine di valutare il rischio di formazione di N-nitrosammina e relativa contaminazione;
- un periodo transitorio di due anni è considerato accettabile per modificare i processi di produzione allo scopo di ottenere sintesi in cui non avvenga la formazione di N-nitrosammine, per adottare metodi analitici relativamente alla strategia di controllo e per evitare carenze di prodotti;
- durante questo periodo, le impurezze di NDMA e NDEA nell'API devono essere contenute per un periodo transitorio nei limiti calcolati sulla base dei principi dell'ICH M7 (R1) utilizzando test convalidati;

- dopo il periodo transitorio deve essere applicato un limite massimo di 0,03 ppm per NDMA e NDEA, che riflette il livello più basso quantificabile sulla base della capacità dei metodi analitici disponibili;
- il rilevamento di altre N-nitrosammine deve essere immediatamente comunicato alle autorità competenti, unitamente a una valutazione tossicologica dell'impurezza, una valutazione clinica per i pazienti esposti, un'analisi delle cause all'origine e un piano d'azione correttivo;
- il CHMP non è stato in grado di individuare i metodi di screening del cancro di cui i pazienti potrebbero beneficiare, tenuto conto dell'incertezza dell'organo/degli organi bersaglio della tossicità di NDMA/NDEA negli esseri umani e dei rischi di misure di monitoraggio dei pazienti, come la colonoscopia o la gastroscopia, che possono superare il rischio incrementale di cancro teorico.

Parere del CHMP

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan resti favorevole alle condizioni descritte sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan.