

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Geneesmiddelen die sartanen bevatten zijn belangrijke behandelingsopties voor ernstige of potentieel ernstige aandoeningen zoals hypertensie of bepaalde hart- of nierziekten. De werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen die sartanen bevatten bij deze indicaties zijn *op zich* bewezen en worden in deze verwijzing niet in twijfel getrokken. De belangrijkste kwesties van deze verwijzing betreffen de opsporing van verontreinigingen met *N*-nitrosamine (vooral NDMA en/of NDEA) in sartanen, het potentiële langetermijnrisico voor patiënten en maatregelen om deze verontreinigingen zoveel mogelijk te beperken.

Nitrosaminen zijn chemisch eenvoudige moleculen die in farmaceutische productiefasen kunnen worden gevormd wanneer er secundaire (of tertiaire) aminen en nitrieten aanwezig zijn, gewoonlijk in zure omstandigheden. Dit is de achtergrond van de huidige verwijzingsprocedure. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat nitrosaminen ook in diverse andere situaties, waaronder in biologische processen, kunnen worden gevormd.

NDMA en NDEA zijn twee van de meest krachtige mutagene carcinogenen die bekend zijn. Zodra het probleem van de verontreiniging met nitrosamine bekend werd, hebben de bevoegde autoriteiten in de hele EU onmiddellijk voorzorgsmaatregelen getroffen, zoals het terugroepen van de desbetreffende partijen van apotheken. Aanvankelijk was dit alleen nodig voor API's die valsartan bevatten van slechts enkele fabrikanten, maar later ook voor enkele andere sartanen met een tetrazoolring.

Beoordeling van een bovenmatig risico op kanker

Het effect van NDMA en NDEA op de gezondheid van de mens wordt momenteel alleen geëxtrapoleerd uit dierproeven. Aangezien de in deze onderzoeken beschreven mechanismen voor DNA-beschadiging ook relevant zijn voor mensen en de in-vitrogegevens van menselijke cellen niet significant anders zijn dan die van dierlijke cellen, is het echter verstandig te veronderstellen dat bij dieren waargenomen effecten na blootstelling aan voldoende grote hoeveelheden van deze nitrosaminen ook bij mensen kunnen optreden.

In enkele geneesmiddelen die sartanen bevatten zijn naast NDMA en NDEA ook andere *N*-nitrosaminen aangetroffen. De risico's die voortvloeien uit meervoudige blootstelling worden geacht zich bij patiënten op te stapelen aangezien mutagene carcinogenen momenteel worden beschouwd als summatietoxinen.

In het richtsnoer ICH M7(R1) worden de beginselen uiteengezet voor de bepaling van grenswaarden voor mutagene / DNA-reactieve onzuiverheden. De bepaling van een aanvaardbare inname (AI) is gebaseerd op extrapolatie van het carcinogene risico afkomstig van carcinogeniteitsgegevens bij knaagdieren, als de dosis die leidt tot één geval van kanker op 100 000 personen die gedurende hun hele leven aan de onzuiverheid worden blootgesteld. *N*-nitrosaminen maken in dit richtsnoer deel uit van een groep verbindingen in een zogenoemd zorgwekkend cohort („cohort of concern”). Om deze redenen moeten *N*-nitrosamine-onzuiverheden in farmaceutische producten, zoals sartanen bedoeld voor langdurig gebruik, zo veel mogelijk worden beperkt.

Een volledige risicobeoordeling voor patiënten die eerder werden blootgesteld aan NDMA- en/of NDEA-onzuiverheden in sartanen, in het bijzonder valsartan dat de hoogste verontreiniging met nitrosamine bleek te bevatten, is niet mogelijk omdat de werkelijke mate van blootstelling van patiënten onbekend is. Voor een individuele risicobeoordeling zouden gegevens nodig zijn over de specifieke geneesmiddelen en partijen die iedere afzonderlijke patiënt heeft gebruikt. De risicobeoordeling is dus gebaseerd op een potentieel worstcasescenario, namelijk een gedeeltelijk gecombineerde blootstelling aan de hoogste concentraties NDEA gedurende vier jaar (2011 – 2015) en NDMA gedurende zes jaar (2012 – 2018) gemeld bij gebruik van een sartaan, wat bij extrapolatie van de beschikbare gegevens van onderzoek bij ratten overeenkomstig ICH M7(R1) resulteert in een cumulatief theoretisch

bovenmatig risico op kanker van 29,5: 100 000 of 1:3 390 (0,029%). Ten opzichte van het levenslange risico op kanker bij de Europese bevolking van ongeveer 50% wordt dit extra risico als zeer gering beschouwd.

Overwegingen over controle van blootgestelde patiënten

Het hierboven vermelde zeer geringe theoretische risico moet worden afgewogen tegen de risico's van potentiële maatregelen om patiënten te controleren, zoals colonoscopie of gastroscopie, die hoger kunnen zijn dan het theoretische bovenmatige risico op kanker. Uit een recente beoordeling kwam bijvoorbeeld naar voren dat bij een colonoscopiescreening het geschatte risico op perforatie 4 op 10 000 (95% betrouwbaarheidsinterval, 2-5) en op ernstige hemorragie 8 op 10 000 (95% betrouwbaarheidsinterval, 5-14) is. Daarnaast werd vastgesteld dat toenemende leeftijd, comorbiditeit en het gebruik van anticoagulantia sterk geassocieerd zijn met zowel gastro-intestinale als niet-gastro-intestinale complicaties. Bovendien is tot dusver nog niet voldoende duidelijk wat bij mensen de doelorganen van NDMA/NDEA-toxiciteit zijn.

Om deze redenen kon het CHMP geen methoden voor de screening van kanker vaststellen waar patiënten baat bij zouden hebben.

Maatregelen om het risico te beperken

Waar nodig zijn passende regelgevende maatregelen genomen (zoals quarantaine of terugroeping van partijen).

Er zijn aanvullende maatregelen nodig om herhaling van een dergelijke verontreiniging tot een minimum te beperken.

Op basis van alle beschikbare gegevens verlangt het CHMP het volgende:

1. verplichte risicobeoordelingen voor de productieprocessen van de werkzame stoffen om het theoretische risico op de vorming van en verontreiniging met *N*-nitrosamine te beoordelen;
2. waar nodig een zodanige wijziging in de productieprocessen dat de verontreiniging zoveel mogelijk wordt beperkt;
3. uitvoering van een controlestrategie voor opsporing van en controle op *N*-nitrosamine-onzuiverheden in de API (of tussentijds, indien gerechtvaardigd).

Het CHMP was met name van mening dat de NDMA- en NDEA-grenswaarden zo laag als technisch mogelijk is zouden moeten zijn. In dit verband zou een kwantificeringslimiet van 0,03 ppm voor NDMA en NDEA op basis van de beschikbare gegevens over analysemethoden haalbaar zijn. Deze limiet wordt een voldoende robuuste drempel voor API's geacht die technisch haalbaar is. In vergelijking met de dagelijkse innameniveaus die zijn berekend op basis van ICH M7(R1) met gebruikmaking van niet-klinische toxicologie, is het mogelijk aanvullende veiligheidsfactoren te genereren die voor NDMA variëren van 2,73-27,3 en voor NDEA van 10,0-100, door 0,03 ppm te definiëren als de gemeenschappelijke technische streefgrens voor NDEA en NDMA in API's die tetrazoolsartaan bevatten. Het onderliggende concept van de voorgestelde aanpak is om de hoeveelheid *N*-nitrosamine-onzuiverheden zo laag mogelijk te houden, ongeacht het soort sartaan of de dosis.

De grenswaarde van 0,03 ppm voor NDMA en NDEA zal afdwingbaar zijn na een overgangsperiode van twee jaar vanaf de kennisgeving van het besluit van de Commissie. Gedurende deze periode worden de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de fabrikanten verzocht relevante wijzigingen in de productieprocessen van de werkzame stoffen aan te brengen, passende analysemethoden te ontwikkelen en te zorgen voor voldoende aanbod van deze essentiële

geneesmiddelen op de markt. Om deze onzuiverheden in de tussentijd tot een aanvaardbaar niveau te kunnen beperken, wordt met gebruikmaking van toxicologische gegevens overeenkomstig de beginselen in ICH M7(R1) een tussentijdse grenswaarde vastgesteld op basis van de dagelijkse inname. Deze tussentijdse grenswaarden zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis die in de EU voor elk van de sartanen is toegestaan en variëren derhalve, zoals in de onderstaande tabel wordt aangegeven:

Werkzame stof	Maximale dagelijkse dosis (mg)	NDEA Grenswaarde in ppm in API	NDMA Grenswaarde in ppm in 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

Indien NDMA en NDEA tegelijkertijd in een API-partij worden aangetroffen, moet dit ertoe leiden dat de desbetreffende partij wordt geweigerd, aangezien een gecombineerde verontreiniging zou leiden tot een gecombineerd risico, dat mogelijk hoger is dan één extra geval van kanker op 100 000 personen.

Hoewel de maatregelen zijn gericht op NDMA en NDEA, moeten de in deze procedure gehanteerde beginselen in termen van toxicologische beoordeling, controlestrategie en wijzigingen in de productieprocessen voor werkzame stoffen naar analogie worden toegepast op andere nitrosaminen.

Indien andere nitrosaminen worden aangetroffen, moet dit onmiddellijk worden gemeld aan de bevoegde autoriteiten, samen met een toxicologische beoordeling van de onzuiverheid, een klinische beoordeling van de blootgestelde patiënten, een analyse van de onderliggende oorzaak en een plan met corrigerende maatregelen (bijvoorbeeld wijzigingen in het productieproces).

Over het geheel genomen en rekening houdend met de beschikbare gegevens die in het kader van deze procedure zijn beoordeeld, blijft de baten-ricoverhouding gunstig voor geneesmiddelen die een sartaan met een tetrazoolring bevatten, mits aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor producten die sartanen met een tetrazoolgroep bevatten (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan en valsartan) in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft gegevens over de kwaliteit van de productieprocessen van sartanen met een tetrazoolgroep alsook analytische gegevens, waaronder testresultaten en beschikbare methoden, en toxicologische gegevens die beschikbaar zijn voor de N-nitrosaminen die in sommige van deze producten zijn aangetroffen, beoordeeld. Het CHMP heeft ook een risicobeoordeling uitgevoerd voor patiënten die eerder aan NDMA en NDEA in sartanen werden blootgesteld en heeft de dagelijkse innameniveaus berekend op basis van de beginselen van ICH M7(R1), die in verband worden gebracht met een extra levenslang risico van 1 op de 100 000 patiënten.
- Op basis van de analyse van potentiële onderliggende oorzaken was het CHMP van mening dat alle vergunninghouders een risicobeoordeling moeten uitvoeren van de productieprocessen die voor de API's in hun eindproducten zijn gehanteerd om het risico van de vorming en verontreiniging van N-nitrosamine te beoordelen.

- Een overgangperiode van twee jaar wordt aanvaardbaar geacht om de productieprocessen zodanig te wijzigen dat syntheses tot stand komen waarbij geen N-nitrosaminen worden gevormd, om analysemethoden voor de controlestrategie in te voeren en om producttekorten te voorkomen.
- Gedurende deze overgangperiode moeten NDMA- en NDEA-onzuiverheden in de API worden beperkt tot grenswaarden die op basis van de beginselen van ICH M7(R1) met gebruikmaking van gevalideerde tests worden berekend.
- Na de overgangperiode moet een grenswaarde voor NDMA en NDEA van maximaal 0,03 ppm worden toegepast, wat een weerspiegeling is van het laagste kwantificeerbare niveau op basis van de beschikbare analysemethoden.
- Indien andere N-nitrosaminen worden aangetroffen, moet dit onmiddellijk worden gemeld aan de bevoegde autoriteiten, samen met een toxicologische beoordeling van de onzuiverheid, een klinische beoordeling voor de blootgestelde patiënten, een analyse van de onderliggende oorzaak en een plan met corrigerende maatregelen.
- Het CHMP kon geen methoden voor de screening van kanker vaststellen, gezien de onzekerheid over het doelorgaan of de doelorganen van de NDMA/NDEA-toxiciteit bij mensen en de risico's van maatregelen om patiënten te controleren, zoals colonoscopie of gastroscopie, die hoger kunnen zijn dan het theoretische bovenmatige risico op kanker.

Advies van het CHMP

Het CHMP is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van producten die candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan of valsartan bevatten, gunstig blijft onder de hierboven beschreven voorwaarden.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan of valsartan bevatten.