

Aneks I

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Produkty lecznicze zawierające sartan stanowią istotną alternatywę w leczeniu ciężkich lub potencjalnie ciężkich schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze albo pewne choroby serca lub nerek. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków zawierających sartan w tych wskazaniach są *per se* powszechnie uznane i niekwestionowane w tej procedurze wyjaśniającej. Kluczowa kwestia w tej procedurze dotyczy wykrycia obecności zanieczyszczenia *N*-nitrozoaminy (w szczególności NDMA lub NDEA) w sartanach, która stanowi dla pacjentów potencjalne długoterminowe ryzyko, oraz środków mających na celu jak największą minimalizację ilości tych zanieczyszczeń.

Nitrozoaminy są to cząsteczki o prostej strukturze chemicznej, które mogą powstawać w procesach produkcji przemysłu farmaceutycznego zawsze, gdy obecne są drugorzędowe (lub trzeciorzędowe) aminy i azotyny, zazwyczaj w środowisku kwaśnym. Stanowi to podstawę niniejszej procedury wyjaśniającej. Należy jednak zaznaczyć, że nitrozoaminy mogą również powstawać w wielu innych sytuacjach, w tym także w procesach biologicznych.

NDMA i NDEA to dwa znane najsilniej działające związki rakotwórcze. Kiedy tylko problem zanieczyszczenia nitrozoaminami został ujawniony, właściwe organy w całej Unii Europejskiej niezwłocznie podjęły środki zapobiegawcze, takie jak wycofanie z aptek wadliwych serii produktów. Początkowo było to konieczne tylko w przypadku walsartanu zawierającego aktywne substancje farmaceutyczne (ang. active pharmaceutical ingredient, API) od kilku wytwórców, ale później także w przypadku pewnych innych sartanów zawierających pierścień tetrazolowy.

Ocena dodatkowego ryzyka rozwoju nowotworów

Wpływ NDMA i NDEA na zdrowie u ludzi jest obecnie jedynie przewidywany na podstawie wyników badań na zwierzętach. Ponieważ jednak mechanizmy powstawania uszkodzeń DNA udokumentowane w tych badaniach odnoszą się także do ludzi, a dane z badań *in vitro* komórek ludzkich nie różnią się istotnie od tych uzyskanych w badaniach na komórkach zwierzęcych, można założyć że działania obserwowane u zwierząt mogą również pojawić się u ludzi po ekspozycji na te nitrozoaminy w wystarczająco dużych ilościach.

Oprócz NDMA i NDEA, w kilku produktach leczniczych zawierających sartan wykryto inne *N*-nitrozoaminy. Uważa się, że ryzyko wynikające z wielokrotnej ekspozycji nakłada się, gdyż substancje rakotwórcze o działaniu mutagennym uznawane są obecnie za toksyny, których skutki sumują się.

W wytycznej M7(R1) ICH przedstawiono zasady określania wartości granicznych zanieczyszczeń mutagennych/reagujących z DNA. Wartość dopuszczalnego spożycia (ang. acceptable intake, AI) ustalono na podstawie ekstrapolacji ryzyka rakotwórczego z danych dotyczących rakotwórczości u gryzoni jako dawkę powodującą jeden przypadek nowotworu wśród 100 000 osób narażonych na dane zanieczyszczenie w okresie całego życia. W tej wytycznej *N*-nitrozoaminy należą do grupy związków genotoksycznych o silnym działaniu rakotwórczym (ang. „cohort of concern”). Z tego względu należy możliwie jak najbardziej ograniczyć ilość zanieczyszczeń *N*-nitrozoaminami w produktach farmaceutycznych, takich jak sartany przeznaczone do długotrwałego stosowania.

W przypadku pacjentów narażonych w przeszłości na działanie zanieczyszczeń NDMA lub NDEA obecnych w sartanach, a zwłaszcza w walsartanie, który zawiera najwięcej zanieczyszczeń w postaci nitrozoamin, pełna ocena ryzyka jest niemożliwa z powodu nieznanego poziomu ekspozycji. Do indywidualnej oceny ryzyka potrzebne byłyby dane dotyczące konkretnych produktów leczniczych i serii stosowanych przez każdego z pacjentów. Zatem ocena ryzyka opiera się na potencjalnie najgorszym przypadku, czyli częściowo połączonej ekspozycji na najwyższą dawkę zawartą w sartanach NDEA w okresie 4 lat (2011 – 2015) i NDMA w okresie 6 lat (2012 – 2018), co według wytycznej M7(R1) ICH oznacza teoretyczne skumulowane dodatkowe ryzyko rozwoju nowotworów wynoszące 29,5:100 000 lub 1:3390 (0,029%) po ekstrapolacji danych z dostępnych badań

prowadzonych na szczurach. W porównaniu z ryzykiem rozwoju nowotworów w ciągu całego życia wynoszącym około 50% w populacji europejskiej to dodatkowe ryzyko uważa się za bardzo niskie.

Aspekty dotyczące monitorowania narażonych pacjentów

Podane wyżej bardzo małe teoretyczne ryzyko należy porównać z ryzykiem związanym z zastosowaniem potencjalnych środków mających na celu monitorowanie stanu zdrowia pacjentów, takich jak kolonoskopia lub gastroscopia, które może przewyższać teoretyczne dodatkowe ryzyko rozwoju nowotworów. Przykładowo, na podstawie najnowszej analizy ustalono, że szacunkowe ryzyko związane z przesiewową kolonoskopią wynosi 4 przypadki perforacji na 10 000 badań (95% przedział ufności, 2-5) i 8 przypadków poważnego krwotoku na 10 000 badań (95% przedział ufności, 5-14). Ponadto wykazano że zaawansowany wiek, choroby współistniejące oraz stosowanie leków przeciwzakrzepowych ma ścisły związek zarówno z powikłaniami gastrologicznymi, jak i innymi niż gastrologiczne. Poza tym, wciąż nie jest dostatecznie jasne, na jakie docelowe narządy mają toksyczny wpływ NDMA/NDEA.

Z tego powodu CHMP nie mógł określić metod badań przesiewowych na obecność zmian nowotworowych, które mogłyby przynieść korzyść pacjentom.

Środki mające na celu zmniejszenie ryzyka

W stosownych przypadkach podjęto odpowiednie działania regulacyjne (takie jak kwarantanna lub wycofanie serii produktów z obrotu).

Konieczne są dodatkowe środki pozwalające w sposób prospektywny zminimalizować ryzyko ponownego wystąpienia takich zanieczyszczeń.

Na podstawie dostępnych danych CHMP uznał, że wymagane są następujące działania:

1. należy przeprowadzić obowiązkową ocenę ryzyka dotyczącą procesu wytwarzania substancji czynnych w celu oszacowania teoretycznego ryzyka powstania *N*-nitrozoaminy i zanieczyszczenia produktu
2. w razie konieczności należy zmodyfikować proces wytwarzania, aby jak najbardziej zminimalizować możliwość zanieczyszczenia
3. należy wdrożyć strategię kontroli, aby móc wykrywać i kontrolować obecność zanieczyszczenia *N*-nitrozoaminą w aktywnej substancji farmaceutycznej (API) (lub w produktach pośrednich w uzasadnionych przypadkach).

CHMP uznał w szczególności, że wartości graniczne NDMA i NDEA powinny być tak niskie, jak na to pozwala proces technologiczny. Pod tym względem osiągalna byłaby granica oznaczalności wynosząca 0,03 ppm dla NDMA i NDEA, zgodnie z dostępnymi danymi dotyczącymi metod analitycznych. Taki limit uważany jest za dostatecznie pewną wartość progową dla API, którą można osiągnąć z technicznego punktu widzenia. W porównaniu z wartościami dobowego spożycia wyliczonymi zgodnie z wytyczną M7(R1) ICH na podstawie nieklinicznych badań toksykologicznych możliwe jest utworzenie dodatkowych czynników warunkujących bezpieczeństwo wahających się w przedziale 2,73 – 27,3 w przypadku NDMA i 10,0 – 100 w przypadku NDEA, wyznaczając wartość 0,03 ppm jako wspólną techniczną docelową wartość graniczną dla NDEA i NDMA w aktywnych substancjach farmaceutycznych zawierających sartan z pierścieniem tetrazolowym. Koncepcja leżąca u podłoża zaproponowanego sposobu podejścia do problemu polega na utrzymaniu ilości zanieczyszczeń *N*-nitrozoaminą na możliwie najniższym poziomie, niezależnie od rodzaju lub dawki sartanu.

Graniczna wartość 0,03 ppm dla NDMA i NDEA będzie możliwa do wyegzekwowania po przejściowym okresie wynoszącym 2 lata od daty powiadomienia o decyzji podjętej przez Komisję Europejską. W tym czasie podmioty odpowiedzialne i wytwórcy proszą się o wprowadzenie stosownych zmian w procesie wytwarzania substancji czynnych, jak również o opracowanie odpowiednich metod analitycznych, a jednocześnie zapewnienie dostatecznego zaopatrzenia rynku w te niezbędne produkty lecznicze. Do tego czasu ustanawia się tymczasową wartość graniczną na podstawie dobowego spożycia wyliczonego zgodnie z wytyczną M7(R1) ICH w oparciu o dane z badań toksykologicznych w celu kontrolowania tych zanieczyszczeń na dopuszczalnym poziomie. Tymczasowe wartości graniczne określono na podstawie maksymalnego dobowego spożycia dozwolonego w UE dla każdego ze wspomnianych sartanów, dlatego różnią się w zależności od rodzaju sartanu, zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli poniżej:

Substancja czynna	Maksymalna dawka dobową (mg)	NDEA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)	NDMA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)
Walsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Kandesartan	32	0,820	3,000

W razie równoczesnego wykrycia NDMA i NDEA w serii API należy odrzucić daną serię, mając na względzie fakt, że łączne zanieczyszczenie mogłoby przełożyć się na skumulowane ryzyko, które może być wyższe niż jeden dodatkowy przypadek nowotworu na 100 000 osób.

Podczas gdy podejmowane środki koncentrują się na zawartości NDMA i NDEA, zasady przyjęte w tej procedurze w odniesieniu do oceny toksykologicznej, strategii kontroli i zmian w procesie wytwarzania substancji czynnej należałoby, przez analogię, zastosować także do innych nitrozoamin.

W przypadku stwierdzenia innych nitrozoamin należy to bezzwłocznie zgłosić właściwym organom wraz z oceną toksykologiczną danego zanieczyszczenia, oceną kliniczną dotyczącą narażonych pacjentów, analizą przyczyny źródłowej oraz planem działań naprawczych (np. zmiany w procesie wytwarzania).

Biorąc pod uwagę dostępne dane oceniane w tej procedurze, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku leków zawierających sartany z pierścieniem tetrazolowym pozostaje pozytywny, z zastrzeżeniem nakazania przestrzegania określonych warunków.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącej produktów leczniczych zawierających sartany z grupą tetrazolową (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan)
- CHMP zweryfikował dane dotyczące jakości w procesie wytwarzania sartanów z grupą tetrazolową, dane z analiz, w tym wyniki badań i dostępne metody, oraz dane toksykologiczne dostępne dla N-nitrozoamin wykrytych w niektórych z tych produktów. CHMP przeprowadził także ocenę ryzyka dla pacjentów wcześniej narażonych na NDMA i NDEA w sartanach oraz wyliczył wartości dobowego spożycia zgodnie z zasadami określonymi w wytycznej M7(R1) ICH,

które wiążą się z dodatkowym ryzykiem wynoszącym jeden przypadek wystąpienia nowotworu na 100 000 pacjentów w okresie całego życia.

- Na podstawie analizy możliwych przyczyn źródłowych CHMP stwierdził, że wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny dokonać oceny ryzyka procesów wytwarzania aktywnych substancji farmaceutycznych używanych w swoich produktach końcowych, aby oszacować ryzyko powstawania *N*-nitrozoaminy i zanieczyszczenia produktów.
- Dwuletni okres przejściowy uważa się za dopuszczalny dla wprowadzenia zmian w procesach produkcji umożliwiających uzyskanie metod syntezy, w których nie powstają *N*-nitrozoaminy, wybrania metod analitycznych do właściwej strategii kontroli oraz w celu uniknięcia niedoborów produktów.
- W tym czasie należy kontrolować zawartość zanieczyszczeń NDMA i NDEA w API na poziomie granicznym ustalonym dla okresu przejściowego zgodnie z zasadami określonymi w wytycznej M7(R1) ICH przy użyciu zatwierdzonych metod analitycznych.
- Po okresie przejściowym należy wprowadzić wartość graniczną dla NDMA i NDEA wynoszącą maksymalnie 0,03 ppm, która stanowi najniższy poziom oznaczalny określony w oparciu o możliwości dostępnych metod analitycznych.
- W przypadku wykrycia innych *N*-nitrozoamin należy to bezzwłocznie zgłosić właściwym organom wraz z oceną toksykologiczną danego zanieczyszczenia, oceną kliniczną dotyczącą narażonych pacjentów, analizą przyczyny źródłowej oraz planem działań naprawczych.
- CHMP nie mógł ustalić metod badań przesiewowych na obecność zmian nowotworowych, które mogłyby przynieść korzyść pacjentom, ze względu na brak pewności co do narządów docelowych narażonych na działania toksyczne NDMA/NDEA u ludzi oraz ryzyko związane z zastosowaniem środków mających na celu monitorowanie stanu zdrowia pacjentów, takich jak kolonoskopia lub gastroscopia, które może przewyższać teoretyczne dodatkowe ryzyko rozwoju nowotworów.

Opinia CHMP

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem przestrzegania opisanych wyżej warunków.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan.