

PRESSEMITTEILUNG

Nitrosamin-Verordnung für viele Kunden fristgerecht umgesetzt dank des modularen Lösungsansatzes der Aenova Group

- **Aenova entwickelte ein umfassendes Prozess- und Lösungsvorgehen für Zulassungsinhaber.**
- **Bereits innerhalb der ersten behördlichen Frist konnten alle Risikobewertungen für Kunden erstellt werden.**
- **Die Fristverlängerung für biologische Arzneimittel läuft am 1. Juli 2021 aus.**

Starnberg, 29. Juni 2021 – Nachdem die Aufsichtsbehörden bereits im Juli 2018 auf Valsartan-haltige Produkte aufmerksam geworden waren, erregte vor gut einem Jahr auch die weltweite Rückruf-Aktion Metformin-haltiger Arzneimittel großes Aufsehen. Grund dafür waren jeweils festgestellte Verunreinigungen mit kanzerogen wirkenden Nitrosaminen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA hatte in einem Gutachten die Unternehmen aufgefordert, Maßnahmen zu ergreifen, um das Vorhandensein von Nitrosaminen in Humanarzneimitteln weitestmöglich zu begrenzen und sicherzustellen, dass die strengen Grenzwerte nicht überschritten werden. Dies bedeutete zunächst für die API-Hersteller, dann für die Zulassungsinhaber wie auch für die für Pharmaunternehmen tätigen Auftragshersteller eine besondere Herausforderung. Die Aenova Group als weltweit führender Auftragsentwickler und -hersteller für Pharma- und Healthcare-Unternehmen konnte ihren Kunden innerhalb kurzer Zeit eine umfassende, wissenschaftlich fundierte inhaltliche wie auch prozessuale modulare Lösung für die Risikobewertung aufzeigen und diese gemeinsam mit den Kundenunternehmen umsetzen.

Die ersten Vorgaben der EMA

Im Sinne der Patientensicherheit wurden Zulassungsinhaber durch die EMA aufgefordert, ihre Herstellungsverfahren zuerst für alle Produkte mit chemisch synthetisierten und später auch für biologische Wirkstoffe zu überprüfen, um so das Risiko von Nitrosamin-Verunreinigungen zu identifizieren bzw. zu mindern. Ebenso wurden strenge Nitrosamin-Grenzwerte für Produkte festgelegt. Des Weiteren wurden die Zulassungsinhaber verpflichtet, das Vorhandensein von Verunreinigungen mit geeigneten Kontrollstrategien zu verhindern oder zu begrenzen und die Herstellungsverfahren gegebenenfalls zu verbessern.

Die Risikobewertung aller Produkte sollte spätestens innerhalb von sechs Monaten nach der Veröffentlichung der "Informationen über Nitrosamine für Zulassungsinhaber" abgeschlossen werden. Daraufhin sollten die Zulassungsinhaber die zuständigen Behörden informieren, wenn die Risikobewertung abgeschlossen ist. Hierzu galt eine erste Frist bis 26.03.2020. Diese musste im Laufe des letzten Jahres zunächst bis zum 01.10.2020, auf Grund der COVID19-Pandemie dann nochmals bis zum 31.03.2021 verlängert werden und gilt für biologische Arzneimittel bis zum 01.07.2021. Aenova konnte für die eigenen Kunden alle Risikobewertungen bereits zur ersten Frist termingerecht fertigstellen. Dank des flexiblen, modularen Aufbaus des Aenova-Ansatzes lässt sich dieser auch für biologische Arzneimittel modifizieren.

Die Auswirkung von Nitrosaminen bei Patienten: Patientensicherheit hat oberste Priorität

Im Juni 2018 wurden die EU-Behörden auf das Vorhandensein des Nitrosamins N-Nitrosodimethylamin (NDMA) in Valsartan eines Herstellers pharmazeutischer Wirkstoffe (APIs) aufmerksam. Valsartan ist ein Arzneistoff, der in der Behandlung von Bluthochdruck bei leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Kurz darauf wurde ein weiteres Nitrosamin, N-Nitrosodiethylamin (NDEA), nachgewiesen, später weitere Sartane anderer API-Hersteller. NDMA und NDEA werden als wahrscheinliche Humankarzinogene eingestuft; ihr Vorhandensein in Sartanen war zu diesem Zeitpunkt unerwartet.

Inzwischen ist jedoch bekannt, dass diese Verunreinigungen auch unter bestimmten Produktionsbedingungen und bei der Verwendung gewisser Lösungsmittel, Reagenzien und anderer Ausgangsmaterialien wie Hilfsstoffe oder Verpackungsmaterialien entstehen können. Darüber hinaus müssen Hersteller sicher stellen dass keine Verunreinigungen durch Verwendung kontaminierter Geräte oder Reagenzien während des Herstellungsprozesses übertragen werden.

Die Konsequenz für Zulassungsinhaber

Die Zulassungsinhaber sind für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Produkte verantwortlich. Dies schließt die Wertschöpfungskette von der Qualität der Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Rohstoffe sowie die tatsächliche Herstellung von Fertigprodukten ein. Trotz des geringen Risikos des Vorhandenseins von Nitrosaminen, werden die Zulassungsinhaber (Marketing Authorization Holders, MAH) aufgefordert, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um das Risiko der Bildung oder des Vorhandenseins von Nitrosaminen bei der Herstellung aller Arzneimittel, die chemisch synthetisierte APIs enthalten, zu mindern.

Die Aktivitäten der Bestätigungstests sollten beginnen, sobald das Risiko des Vorhandenseins von Nitrosamin bei der Risikobewertung festgestellt wird. Bei Produkten mit hohem Risiko sollten diese sofort eingeleitet werden. Die Bestätigungstests für alle betroffenen Arzneimittel und die Vorlage der erforderlichen Änderungen der Herstellungserlaubnis sollten spätestens drei Jahre nach Veröffentlichung dieser Mitteilung oder zu einem früheren Zeitpunkt abgeschlossen werden, falls dies anderweitig gerechtfertigt wäre.

Die Folgen für Hersteller und Auftragshersteller (CMO / CDMO)

Die Hersteller wurden aufgefordert, die Informationszusammenstellung für die Risikobewertung aktiv zu unterstützen in dessen Folge die Hersteller nun ihre Herstellungsverfahren überprüfen mussten. Im Fall Metformin-haltiger Produkte konnte Aenova die Kunden / Zulassungsinhaber sogar auf nicht zulassungsrelevante Änderungen hinweisen, um Nitrosamin-Verunreinigungen auf ein absolutes, rechtlich akzeptiertes Minimum, zu minimieren. Im Ergebnis konzipierte Aenova ein strukturiertes Vorgehen, das



die Prozesse im Herstellungsprozess – bis hin zu Formulierungsänderungen bei Metformin - weiter entwickelte, was von den Kunden als vorbildlich, pragmatisch und äußerst effizient eingeschätzt wird.

Das Aenova-Verfahren zur inhaltlichen Lösung des Verunreinigungsproblems

Als erstes entwickelte Aenova eine Vorlage für eine standardisierte umfassende gruppenweit harmonisierte Risikoanalyse von Nitrosaminen. Als Bewertungshilfe für einen sicheren und umfassenden wissenschaftlichen Zugang ließ sich Aenova zunächst eine vollständige toxikologische Literaturrecherche von einem unabhängigen Toxikologen zusammenstellen. In enger Abstimmung mit dem jeweiligen Kunden wurde dieser holistische Ansatz dann als Service einheitlich für alle Fertigungsstandorte der Aenova Group angeboten. Die verschiedenen Service-Pakete reichen von einer Minimalbewertung bis zum hin zum Full-Service einer Komplettabwicklung der Risikobewertung. Auch die Analytik für die Kontrollstrategie kann Aenova als Service anbieten. So kann Aenova auch künftig den Kundenunternehmen einen vollumfänglichen Service zu Nitrosamin-armen Produkten bieten – von der Beratung bis hin zur Fertigung.

Der Aenova-Ansatz zur prozessualen Lösung des Verunreinigungsproblems

Aenova hat zunächst nachweislich Herstellungsverfahren überprüft und – falls notwendig - nötige Anpassungen vorgenommen, um die Entstehung von Nitrosamin-Verunreinigungen während des Herstellungsprozesses so weit wie möglich zu minimieren. Über die zusätzlich eingeführten spezifischen Analysen von Ausgangsstoffen und die Kenntnis des Herstellungsprozess sind die Werte der Nitrosamine im Endprodukt kontrollierbar geworden.

Hervorragende Resultate innerhalb der Fristsetzung

Die von den Behörden gesetzte erste Frist konnte durch das standardisierte Aenova-Vorgehen an allen operativen Standorten gehalten werden. Alle angefragten Risikobewertungen wurden so fristgerecht fertig gestellt. Zugleich konnten Services für verschiedene Risikoanalysen etabliert werden, um die Kundenunternehmen, die MAHs, passend und umfänglich zu unterstützen.



Die Herstellungsverfahren wurden an allen Standorten überprüft und mögliche Anpassungen vorgenommen, um Nitrosamin-Verunreinigungen so weit wie möglich zu minimieren. Aenova konnte seinen Kunden auch die Durchführung der Bestätigungstests als Service anbieten. Das Vorgehen und die Ergebnisse führte bei den involvierten Kunden zur vollsten Zufriedenheit.

Über die Aenova Group

Die Aenova-Gruppe ist ein weltweit führender Auftragshersteller und Entwicklungsdienstleister für die Pharma- und Healthcare-Industrie für die Gesundheit von Mensch und Tier. Unsere Dienstleistungen umfassen die End-to-End-Herstellung und -Entwicklung aller Darreichungsformen und Potenzen (von Nutraceuticals bis zu hochpotenten APIs) an 15 Standorten in Europa und den USA. Mit unserem umfassenden Know-how, langjähriger Erfahrung, innovativen Technologien und höchsten Qualitätsstandards sind wir ein zuverlässiger, langfristiger Partner für Pharma- und Consumer Health Care-Kunden weltweit. Rund 4.300 gut ausgebildete Mitarbeiter tragen zum Erfolg des Konzerns bei. www.aenova-group.com

Kontakt für Rückfragen:

Dr. Susanne Knabe
Head of Communications & PR
Aenova Holding GmbH
Berger Straße 8-10
D-82319 Starnberg

Tel: +49 8151 9987-135
Mobil: +49 170 22 368 42
E-Mail: susanne.knabe@aenova-group.com