

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les médicaments contenant des sartans sont des options thérapeutiques importantes pour les maladies graves ou potentiellement graves comme l'hypertension ou certaines maladies cardiaques ou rénales. L'efficacité et la sécurité des médicaments contenant des sartans dans ces indications sont bien établies *per se* et ne sont pas remises en question dans cette saisine. Le principal problème abordé dans cette saisine concerne la détection de contaminations par *N*-nitrosamines (en particulier NDMA et/ou NDEA) dans des sartans, le risque à long terme potentiel résultant pour les patients et les mesures visant à réduire au minimum ces contaminations autant que possible.

Les nitrosamines sont des molécules simples sur le plan chimique qui peuvent se former pendant les étapes de fabrication de médicaments chaque fois que des amines secondaires (ou tertiaires) et des nitrites sont présents, généralement en milieu acide. La procédure de saisine actuelle est réalisée dans ce contexte. Cependant, il convient de noter que la formation de nitrosamines peut également avoir lieu dans de nombreuses autres situations, notamment lors de processus biologiques.

La NDMA et la NDEA sont deux des cancérigènes mutagènes les plus puissants connus. Dès que le problème de contamination par les nitrosamines a été connu, des mesures de précaution immédiates ont été prises par les autorités compétentes dans l'UE, comme par exemple le rappel des lots affectés auprès des pharmacies. Initialement, ces mesures n'ont été nécessaires que pour les IPA contenant du valsartan provenant de quelques fabricants, mais ultérieurement d'autres sartans à noyau tétrazole ont également été concernés.

### Évaluation du risque de cancer supplémentaire

L'impact de la NDMA et de la NDEA sur la santé humaine est pour le moment extrapolé uniquement à partir des études menées chez l'animal. Cependant, étant donné que les mécanismes de lésions de l'ADN documentés dans ces études sont également pertinents chez l'homme et que les données *in vitro* obtenues avec des cellules humaines ne sont pas significativement différentes des données obtenues avec des cellules animales, il est prudent de supposer que les effets observés chez l'animal peuvent aussi se produire chez l'homme après une exposition à des quantités suffisamment importantes de ces nitrosamines.

En plus de la NDMA et de la NDEA, d'autres *N*-nitrosamines ont été détectées dans quelques médicaments contenant des sartans. On considère que les risques dus à des expositions multiples s'additionnent chez les patients, étant donné que les carcinogènes mutagènes sont actuellement considérés comme des toxines pouvant s'accumuler.

La ligne directrice de l'ICH M7(R1) établit des principes pour déterminer les limites des impuretés réactives de l'ADN/mutagènes. La détermination d'un apport acceptable (AA) est basée sur l'extrapolation du risque cancérigène à partir des données de cancérigénicité obtenues chez les rongeurs, comme étant la dose entraînant un cas de cancer sur 100 000 personnes exposées à vie à l'impureté. Les *N*-nitrosamines appartiennent aux composés de la «cohorte de préoccupation» dans cette ligne directrice. Pour ces raisons, les impuretés de *N*-nitrosamines dans les produits pharmaceutiques comme les sartans, destinés à l'utilisation à long terme, doivent être réduites autant que possible.

Il n'est pas possible de réaliser une évaluation complète des risques pour les patients précédemment exposés aux impuretés de la NDMA et/ou de la NDEA dans les sartans, en particulier le valsartan, dans lequel la plus forte contamination par les nitrosamines a été mise en évidence, car le degré réel d'exposition des patients est inconnu. Pour réaliser une évaluation individuelle des risques, il serait nécessaire de disposer de données sur les médicaments et les lots exacts utilisés par chaque patient. Ainsi, l'évaluation des risques est basée sur le pire scénario potentiel, qui serait une exposition partiellement combinée aux niveaux les plus élevés de NDEA pendant 4 ans (2011 à 2015) et à la

NDMA pendant 6 ans (2012 à 2018) rapportée avec un sartan, entraînant un risque de cancer supplémentaire théorique cumulatif de 29,5:100 000, soit 1:3 390 (0,029 %) extrapolé à partir des études menées chez le rat disponibles selon l'ICH M7 (R1). Par rapport au risque de cancer à vie d'environ 50 % dans la population européenne, ce risque supplémentaire est considéré comme très faible.

#### Considérations sur le contrôle des patients exposés

Le très faible risque théorique mentionné ci-dessus doit être comparé aux risques des mesures potentielles de contrôle des patients, comme la coloscopie ou la gastroscopie, qui peuvent dépasser le risque de cancer supplémentaire théorique. Par exemple, selon une revue récente, les risques de perforation ont été estimés à 4 pour 10 000 (intervalle de confiance à 95 %: 2-5) et d'hémorragie majeure à 8 pour 10 000 (intervalle de confiance à 95 %: 5-14) avec une coloscopie de dépistage. En outre, l'âge avancé, les comorbidités et l'utilisation d'anticoagulants étaient fortement associés à des complications gastrointestinales et non gastrointestinales. De plus, le ou les organes cibles de la toxicité de la NDMA/NDEA chez l'homme ne sont pas encore suffisamment clairs.

Pour ces raisons, le CHMP n'a pas pu identifier de méthodes de dépistage du cancer qui seraient bénéfiques pour les patients.

#### Mesures de modération des risques

Des mesures réglementaires appropriées (telles que la mise en quarantaine ou le rappel de lots) ont été prises, le cas échéant.

Des mesures supplémentaires sont nécessaires pour minimiser de manière prospective la réapparition de cette contamination.

D'après l'ensemble des données disponibles, le CHMP exige les actions suivantes:

1. Des évaluations des risques obligatoires doivent être réalisées pour les processus de fabrication des médicaments afin d'évaluer le risque théorique de formation des *N*-nitrosamines et de contamination par ces substances.
2. Modification des processus de fabrication, si nécessaire, afin de réduire la contamination autant que possible.
3. Mise en œuvre d'une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés de *N*-nitrosamines dans l'IPA (ou les produits intermédiaires, si cela est justifié).

Plus précisément, le CHMP a estimé que les limites de la NDMA et de la NDEA doivent être aussi basses que possible sur le plan technique. À cet égard, une limite de quantification de 0,03 ppm pour la NDMA et la NDEA serait réalisable d'après les données disponibles sur les méthodes d'analyse. Cette limite est considérée comme étant un seuil suffisamment robuste pour les IPA qui peut être atteint techniquement. En comparaison avec les doses journalières calculées sur la base de l'ICH M7(R1) d'après des données de toxicologie non clinique, il est possible de générer des facteurs de sécurité supplémentaires allant de 2,73 à 27,3 pour la NDMA et de 10 à 100 pour la NDEA, en définissant 0,03 ppm comme la limite technique cible commune pour la NDEA et la NDMA dans les IPA sartans à noyau tétrazole. Le concept sous-jacent de l'approche proposée consiste à limiter la quantité d'impuretés de *N*-nitrosamines autant que possible, quel que soit le type de sartan ou la dose.

La limite de 0,03 ppm pour la NDMA et la NDEA sera exécutoire après une période transitoire de 2 ans à compter de la notification de la décision de la Commission. Pendant cette période, les TAMM et les fabricants sont invités à introduire les modifications pertinentes aux processus de fabrication des médicaments, ainsi qu'à mettre au point des méthodes d'analyse appropriées, tout en garantissant un

approvisionnement adéquat du marché pour ces médicaments essentiels. Une limite provisoire est définie, basée sur les doses journalières selon les principes de l'ICH M7 (R1) d'après des données de toxicologie, afin de maintenir entre-temps ces impuretés à un niveau acceptable. Ces limites provisoires sont basées sur la dose quotidienne maximale autorisée dans l'UE pour chaque sartan et varient donc entre elles, comme indiqué dans le tableau ci-dessous:

Médicament	Dose quotidienne max. (mg)	NDEA Limite en ppm dans l'IPA	NDMA Limite en ppm dans l'IPA
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

Si la NDMA et la NDEA sont détectées en parallèle dans un lot d'IPA, le lot respectif doit être rejeté, étant donné qu'une contamination combinée se traduirait par un risque combiné, qui pourrait être supérieur à un cas supplémentaire de cancer pour 100 000 personnes.

Bien que les mesures se concentrent sur la NDMA et la NDEA, les principes utilisés dans cette procédure en termes d'évaluation de la toxicologie, de stratégie de contrôle et de modification des procédés de fabrication des médicaments doivent être appliqués par analogie aux autres nitrosamines.

En cas d'identification d'autres nitrosamines, il convient d'avertir immédiatement les autorités compétentes, en fournissant une évaluation toxicologique de l'impureté, une évaluation clinique des patients exposés, une analyse de la cause sous-jacente et un plan de mesures correctives (par exemple, modifications du processus de fabrication).

Globalement, compte tenu des données disponibles évaluées dans le cadre de cette procédure, le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant un sartan avec noyau tétrazole reste positif sous réserve des conditions imposées.

### Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a considéré la procédure prévue à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les produits contenant des sartans avec un noyau tétrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- Le CHMP a passé en revue les données de qualité concernant les procédés de fabrication des sartans avec un noyau tétrazole, les données analytiques comprenant les résultats des tests et les méthodes disponibles, ainsi que les données de toxicologie disponibles sur les N-nitrosamines détectées dans certains de ces produits. Le CHMP a également effectué une évaluation des risques pour les patients précédemment exposés à la NDMA et à la NDEA dans les sartans et calculé les doses journalières d'après les principes de l'ICH M7(R1) qui sont associées à un risque supplémentaire à vie de 1 patient sur 100 000.
- D'après l'analyse des causes sous-jacentes potentielles, le CHMP a estimé que l'ensemble des TMM doivent procéder à une évaluation des risques des processus de fabrication utilisés pour les IPA dans leurs produits finis afin d'évaluer le risque de formation de N-nitrosamines et de contamination par ces substances.

- Une période de transition de deux ans est jugée acceptable pour modifier les processus de production afin d'obtenir des synthèses sans formation de N-nitrosamines, d'adopter des méthodes analytiques pour les stratégies de contrôle et d'éviter une pénurie de produits.
- Pendant cette période, les impuretés de NDMA et NDEA dans l'IPA doivent être contrôlées pendant une période de transition avec les limites calculées sur la base des principes de l'ICH M7 (R1) à l'aide de tests validés.
- Après la période de transition, une limite maximale pour la NDMA et la NDEA de 0,03 ppm doit être mise en œuvre, qui correspond au niveau quantifiable le plus bas d'après les performances des méthodes analytiques disponibles.
- En cas d'identification d'autres nitrosamines, les autorités compétentes doivent être immédiatement averties, en fournissant une évaluation toxicologique de l'impureté, une évaluation clinique des patients exposés, une analyse de la cause sous-jacente et un plan de mesures correctives.
- Le CHMP n'a pas pu identifier de méthodes de dépistage du cancer qui pourraient être bénéfiques pour les patients, compte tenu de l'incertitude du ou des organes cibles de la toxicité de la NDMA/NDEA chez l'homme et des risques liés aux mesures de contrôle des patients, comme la coloscopie ou la gastroscopie, qui peuvent dépasser le risque de cancer supplémentaire théorique.

#### **Avis du CHMP**

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du candesartan, de l'irbesartan, du losartan, de l'olmesartan ou du valsartan reste favorable, sous réserve des conditions décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc que les termes des autorisations de mise sur le marché pour les produits contenant du candesartan, de l'irbesartan, du losartan, de l'olmesartan ou du valsartan soient modifiés.