



30 août 2018, Strasbourg, France

Détection d'une impureté dans le valsartan : les mesures prises par l'EDQM ces dernières semaines

L'EDQM poursuit ses investigations et continue à déployer les mesures mises en place en juillet 2018 pour résoudre le problème soulevé par la détection d'une nitrosamine (N- nitrosodiméthylamine, NDMA) dans une source de valsartan (substance active).

Après avoir passé en revue l'intégralité des informations sur la fabrication figurant dans chaque demande de certificat de conformité (CEP) couvrant le valsartan et d'autres substances actives de structure apparentée (losartan, olméstartan médoxomil et candésartan cilexétil, par exemple), l'EDQM a, dans un premier temps, contacté les détenteurs de CEP dont les substances risquaient d'être contaminées, leur a demandé de rechercher la présence de NDMA et, le cas échéant, de prendre les mesures qui s'imposaient. Dans un deuxième temps, tous les autres détenteurs de CEP couvrant les substances en question ont également été invités à évaluer leur procédé de fabrication et à confirmer que leurs produits ne risquaient pas d'être contaminés.

L'EDQM examine les données reçues et informe, par courrier, les détenteurs de CEP de ses conclusions dès l'évaluation de leurs données terminée. Sur la base de ces résultats, il semble que seules quelques sources de valsartan et d'autres substances actives de structure apparentée pourraient être contaminées. Des mesures et contrôles adéquats sont actuellement mis en place pour s'assurer que la NDMA est éliminée ou réduite à une limite acceptable dans les produits concernés.

Faisant suite à la suspension du CEP couvrant le valsartan détenu par Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd, le comité *ad hoc* de l'EDQM (chargé de prendre des mesures sur les CEP) a également décidé de suspendre les certificats suivants :

- CEP 2013-159/Valsartan détenu par Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd.
- CEP 2016-069/Valsartan détenu par Hetero Labs, Ltd.
- CEP 2014-162/Valsartan détenu par Zhejiang Changming Pharmaceutical Co., Ltd.

Selon les cas, la décision de suspension a été prise suite à la détection de NDMA dans le valsartan (mais à des taux bien inférieurs à ceux décelés dans la substance active fabriquée par Zhejiang Huahai), ou à titre de précaution lorsque les informations transmises par le détenteur du CEP étaient insuffisantes ou lorsque le détenteur du CEP a déclaré que son produit n'était pas commercialisé actuellement. La suspension de ces certificats vise à réduire les risques pour les patients de tous les pays dans lesquels les CEP sont reconnus, en Europe et au-delà. Les partenaires internationaux de l'EDQM (autorités et institutions) en ont été informés.

Depuis que le problème est connu, les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) du réseau général européen des OMCL (GEON), coordonné par l'EDQM, sont également intervenus dans sa résolution. Le réseau a, en effet, mis au point des méthodes de contrôle spécifique des nitrosamines dans les sartans sur la base de deux principes analytiques différents. Il a établi des plans d'échantillonnage fondés sur une analyse de risque et a transmis, aux autorités européennes, les premiers résultats d'essais indépendants portant sur des lots de valsartan et de médicaments apparentés. Il a également aidé les autorités européennes à évaluer les méthodes utilisées par les entreprises concernées pour contrôler leurs substances actives. Les experts du réseau participent à différents groupes de discussion sur ce sujet, en Europe. Depuis mi-juillet 2018, ils organisent régulièrement des téléconférences avec leurs propres groupes de contrôle dans le but de renforcer les échanges scientifiques et de permettre la coordination des activités d'échantillonnage et de contrôle.



Afin de s'assurer que les mesures nécessaires pour prévenir les incidents de ce type sont prises, l'EDQM continue à coopérer étroitement avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), ainsi qu'avec les autorités nationales et internationales compétentes pour élucider la cause racine de la contamination. L'EDQM communiquera de plus amples informations sur la question dès que possible. Pour rester informé(e), suivez-nous sur www.edqm.eu.

Contexte :

La Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (« procédure CEP ») est l'une des trois options qui s'offrent aux fabricants pour démontrer que la qualité de leurs substances actives est conforme aux exigences réglementaires en vigueur et qu'elle est adéquatement contrôlée par les monographies de la Pharmacopée Européenne. Pour obtenir un certificat (un « CEP »), le fabricant peut soumettre une demande à l'EDQM, en décrivant le procédé de fabrication de la substance et les méthodes appliquées dans le cadre du contrôle qualité, notamment pour le contrôle des impuretés. Ces données sont examinées par un réseau d'évaluateurs qualité expérimentés, nommés par les autorités nationales compétentes et par l'EDQM. Si les évaluateurs parviennent à une conclusion positive, l'EDQM délivre un CEP au fabricant, qui peut en déposer une copie dans le dossier d'AMM de tous les médicaments contenant la substance active provenant de cette source spécifique. Pour une substance active, les fabricants peuvent également consigner les mêmes données dans un *Active Substance Master File* (ASMF) — à transmettre à chaque autorité compétente — ou dans la partie concernée du volet qualité du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Contact : Caroline Larsen Le Tarnec, Division Relations publiques, EDQM, Conseil de l'Europe

Tél. : +33 (0) 3 88 41 28 15 — E-mail : caroline.letarnec@edqm.eu

Note à l'intention des rédacteurs. Des informations complémentaires sont disponibles sur le site internet : www.edqm.eu.

L'EDQM est une organisation qui joue un rôle moteur en matière de protection de la santé publique, grâce aux normes qu'elle contribue à élaborer et mettre en œuvre et dont elle surveille l'application, afin d'assurer la qualité, la sécurité et le bon usage des médicaments. Les normes qu'elle élabore sont des références scientifiques reconnues dans le monde entier. La Pharmacopée Européenne est juridiquement contraignante dans les États qui en sont membres¹. L'EDQM développe également des lignes directrices et des normes dans les domaines de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes et de la protection de la santé des consommateurs.

¹La Commission européenne de [Pharmacopée](#) compte 39 membres (*Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, « L'ex-République yougoslave de Macédoine », Lituanie, Luxembourg, Malte, République de Moldova, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, République slovaque, Slovénie, Suède, Suisse, République tchèque, Turquie, Ukraine, Union européenne*).

Organisation politique créée en 1949, le Conseil de l'Europe œuvre à promouvoir la démocratie et les droits de l'homme à l'échelle du continent, ainsi qu'à développer des réponses communes aux enjeux sociaux, culturels et juridiques auxquels sont confrontés ses 47 États membres.