SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 06/04/2023

Médicaments contenant du ténofovir disoproxil : l’ANSM et l’EMA demandent aux laboratoires de réduire la concentration d’une impureté (CMIC)

L’ANSM et l’Agence européenne des médicaments (EMA) demandent aux laboratoires fabriquant les médicaments contenant du ténofovir disoproxil, utilisés contre les infections à VIH et VHB, de réduire la concentration d’une substance appelée CMIC (chloromethyl isopropyl carbonate). Il s’agit de tenir compte de l’évolution des recommandations internationales concernant les seuils limites acceptables de différents produits résiduels de fabrication des médicaments.

Le CMIC, indispensable dans le procédé de fabrication des médicaments contenant du ténofovir disoproxil, est classé parmi les substances mutagènes. Celles-ci sont connues pour augmenter la probabilité de survenue d’un cancer lorsque leur concentration est au-dessus d’un certain seuil. Cependant, l’effet mutagène du CMIC n’a été mis en évidence qu’en laboratoire (tests *in vitro*). Le risque que cette impureté puisse effectivement provoquer un cancer chez l'humain n’est pas démontré. La demande de réduire la concentration du CMIC est donc une mesure de prudence.

Nous publions à cette occasion une série de questions/réponses à destination des patients et des professionnels de santé pour partager ces informations et expliquer la conduite à tenir. Ce document a été élaboré en partenariat avec les sociétés savantes (AFEF, AFPA, SFLS, SFP, SPILF) et les associations de patients (le groupe interassociatif TRT-5 CHV, SOS Hépatites).

Les patients ne doivent pas arrêter leur traitement contenant du ténofovir disoproxil.

Questions / Réponses

A quoi sert le CMIC (chloromethyl isopropyl carbonate) ?

Le CMIC est une substance intervenant dans la phase ultime de fabrication du ténofovir disoproxil. Il contribue à l'obtention de la structure disoproxil de ce médicament. Son utilisation est donc indispensable dans le procédé de fabrication de ce médicament. Il persiste en fin de fabrication à l'état résiduel en tant *qu'impureté.*

Qu'est-ce qu'une substance mutagène ?

Une substance mutagène induit des lésions du matériel génétique, potentiellement cancérigènes. Le corps humain est doté de mécanismes cellulaires permettant de réparer la plupart de ces lésions jusqu'à un certain point. Cependant, une exposition répétée augmente à terme la probabilité de survenue de cancers. En outre, les capacités de réparation des cellules peuvent connaître des défaillances. C'est la raison pour laquelle, la présence des substances mutagènes doit être contrôlée selon les recommandations internationales en vigueur.

Le risque mutagène du CMIC a-t-il été démontré sur les êtres humains ?

L'effet mutagène du CMIC a été uniquement évalué *in vitro* (en laboratoire sur des cultures de bactéries, test standard appelé test d'Ames). Le risque qu'il provoque effectivement un cancer chez l'être humain n'est pas démontré. Nous ne disposons pas à ce jour de données cliniques démontrant la corrélation entre l'apparition de cancers et la prise du ténofovir disoproxil, très largement prescrit depuis 2002. Ce traitement antiviral a été prescrit à plusieurs millions de personnes à travers le monde.

Pourquoi les recommandations relatives à la présence de CMIC dans le ténofovir disoproxil ont-elles évolué ?

Il s'agit d'une mesure de prudence.
Les recommandations internationales sont actualisées pour tenir compte de l'évolution de l'état des connaissances pour déterminer un seuil limite acceptable de concentration en impureté mutagène en dessous duquel le risque de survenue de cancers est improbable.

Quels sont les médicaments concernés ?

Le ténofovir disoproxil est une substance active largement utilisée pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou virus de l'hépatite B (VHB), ou pour la prévention du VIH (prophylaxie pré-exposition).
Seuls les médicaments contenant du ténofovir disoproxil (médicaments d'origine et génériques, seul ou en association) sont concernés par la présence de cette impureté :

Liste des médicaments à base de ténofovir disoproxil commercialisés en France +

- Delstrigo
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Arrow
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Biogaran
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil EG
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil KRKA
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Mylan
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Sandoz
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Teva
- Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil Zentiva
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil Arrow
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil Biogaran
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil EG
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil KRKA
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil Mylan
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil Sandoz
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil Teva
- Emtricitabine/ténofovir disoproxil Zentiva
- Eviplera

- Stribild
- Ténofovir disoproxil Accord
- Ténofovir disoproxil Arrow
- Ténofovir disoproxil Biogaran
- Ténofovir disoproxil EG
- Ténofovir disoproxil Mylan
- Ténofovir disoproxil Sandoz
- Ténofovir disoproxil Teva
- Ténofovir disoproxil Zentiva
- Truvada
- Viread

Toutefois, il est possible que la concentration en impureté CMIC dans certains de ces médicaments soit d'ores et déjà conforme au nouveau seuil recommandé.
Les médicaments contenant du ténofovir alafénamide (TAF) ne sont pas concernés par la présence de l'impureté CMIC, en raison d'un procédé de fabrication différent.

Liste des médicaments à base de ténofovir alafénamide commercialisés en France +

- Biktarvy
- Descovy
- Genvoya
- Odefsey

Vous prenez un médicament contenant du ténofovir disoproxil, que devez-vous faire ?

Vous ne devez pas arrêter votre traitement.

En effet, si vous prenez le ténofovir disoproxil en traitement d'une infection par le VIH ou le VHB, il permet de contrôler la multiplication du virus. Si vous arrêtez votre traitement, la charge virale va augmenter avec un risque de développer des résistances et de compromettre son efficacité ultérieure.

Si vous prenez le ténofovir disoproxil dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition du VIH, il vous protège contre le risque d'infection par ce virus. Si vous arrêtez cette prophylaxie, vous vous exposez à un risque accru d'infection par le VIH.

Le risque de survenue de cancer lié à l'exposition au CMIC n'est pas démontré chez l'être humain. Par contre, le bénéfice que vous aurez de continuer la prise du traitement est catégorique : la maitrise de la charge virale qui en résulte est, elle, avérée et fondamentale.

Si vous avez des questions sur votre traitement, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette situation peut-elle provoquer une indisponibilité des médicaments contenant du ténofovir disoproxil ?

Les laboratoires qui ne sont pas en conformité, c'est-à-dire ceux dont le médicament comporte aujourd'hui une concentration en impureté CMIC au-dessus du seuil imposé par les recommandations internationales, disposent d'un délai de 9 mois pour se mettre en conformité.

Les données actuellement disponibles ne justifient pas de rappel des lots déjà commercialisés.

Le ténofovir disoproxil étant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, les laboratoires disposent de stocks de sécurité.

D'après les données disponibles à ce stade, le risque de rupture d’approvisionnement des médicaments contenant du ténofovir disoproxil est faible. Par ailleurs, l’ANSM s’est assurée auprès des laboratoires concernés que tout serait mis en œuvre pour que la mise en conformité du dossier d'AMM n'ait pas de conséquence sur l'approvisionnement en France.