

Valsartan et valsartan / hydrochlorothiazide : information sur le rappel des lots**Le valsartan et le défaut de qualité**

1. A quoi sert le valsartan ?
2. Quel est le défaut de qualité constaté pour certains médicaments à base de valsartan ?
3. Qu'est-ce qu'une substance active ?
4. Qu'est-ce que la N-nitrosodiméthylamine (NDMA)
5. Comment l'impureté NDMA s'est-elle retrouvée dans la substance active ?
6. Quelles mesures ont été prises ?
7. Combien de médicaments sont concernés par le défaut de qualité ?
8. Pourquoi n'y a-t-il pas eu de rappel de tous les médicaments contenant du valsartan ?
9. D'autres médicaments de la classe des sartans sont-ils concernés par la présence de cette impureté ?

En pratique

10. Je suis traité par un médicament contenant du valsartan, que dois-je faire ?
11. Si je souhaite échanger ma boîte concernée par le défaut de qualité par une autre boîte non concernée auprès de la pharmacie, dois-je apporter mon ordonnance ?
12. Est-ce que je me ferai totalement rembourser si je vais chercher un autre médicament à la pharmacie ?
13. Si je suis actuellement traité par valsartan, y a-t-il un risque de ne plus pouvoir bénéficier d'un traitement ?

Les risques pour ma santé liés à ce défaut de qualité

14. Quels sont les risques liés à ce défaut de qualité pour la santé ?
15. L'agence européenne des médicaments a évalué le risque pour les patients de développer un cancer à 1 pour 5000 patients traités. Sur quoi repose ce chiffre ?
16. Quelles sont les prochaines étapes de l'évaluation du risque ?
17. Pourquoi les teneurs en NDMA dans les médicaments ne sont-elles pas disponibles dès à présent ?

Informations complémentaires

18. Ce défaut de qualité est-il lié au fait que ce sont des médicaments génériques ?
19. Cette impureté serait apparue depuis une modification de processus de fabrication en 2012, pourquoi n'a-t-elle pas été détectée avant ?
20. Comment sont contrôlés les sites de fabrication de médicaments, notamment à l'étranger ?
21. Quel est le rôle de l'ANSM ?

Le valsartan et le défaut de qualité**1. A quoi sert le valsartan ?**

Le valsartan est une substance active largement utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et en post infarctus du myocarde récent.

Elle appartient à une classe de médicaments appelés les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angiotensine II est une substance présente dans l'organisme, qui stimule la contraction des vaisseaux sanguins, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.

2. Quel est le défaut de qualité constaté pour certains médicaments à base de valsartan ?

Un défaut de qualité a été identifié récemment concernant certains médicaments à base de valsartan commercialisés au niveau mondial.

Selon les premières analyses, il s'agit d'une impureté, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), retrouvée dans la substance active valsartan (substance responsable de l'action du médicament), fabriquée par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceutical. Cette impureté non prévisible, potentiellement liée au changement du procédé de fabrication de la substance active valsartan, n'a pas été détectée lors des contrôles de routine du fabricant. Des investigations sont actuellement en cours pour déterminer la teneur de cette impureté qui pourrait également se retrouver dans les comprimés.

3. Qu'est-ce qu'une substance active ?

Il s'agit de la substance (molécule) présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques, diagnostiques ou préventives. Dans un médicament, la substance active est généralement associée à des substances inactives pharmacologiquement (excipients) permettant d'assurer sa mise en forme pharmaceutique, sa stabilité ou sa diffusion dans l'organisme.

4. Qu'est-ce que la N-nitrosodiméthylamine (NDMA)

L'impureté identifiée est la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) que l'on peut également retrouver dans l'environnement (aliments, ainsi que, dans une moindre mesure, dans l'eau et l'air). C'est une substance liquide, soluble dans l'eau, sans odeur caractéristique. Chimiquement, la NDMA est attribuée au groupe des nitrosamines.

Des experts en toxicologie de l'Agence européenne des médicaments (EMA) évaluent actuellement l'impact sur la santé de la NDMA, classée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme probablement cancérigène chez l'homme.

5. Comment l'impureté NDMA s'est-elle retrouvée dans la substance active ?

Le fabricant de substance active Zhejiang Huahai Pharmaceutical a apporté des modifications au procédé de fabrication du valsartan en 2012. Cette modification serait susceptible d'avoir entraîné la formation de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) comme sous-produit de la réaction.

6. Quelles mesures ont été prises ?

Dès l'identification de la présence de cette impureté, la fabrication de la substance active a été arrêtée. À titre de précaution, les lots de médicaments concernés par ce défaut de qualité ne sont plus commercialisés en France depuis fin juin 2018 et ils ont fait l'objet d'un rappel de lots dans les pharmacies début juillet 2018. Cette action a été décidée en concertation avec l'ensemble des États membres de l'Union Européenne. Les médecins et les pharmaciens ont été informés le 10 juillet 2018 et le numéro vert **0.800.97.14.03** a été mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) afin de répondre aux interrogations des patients et de leur entourage.

7. Combien de médicaments sont concernés par le défaut de qualité ?

Environ la moitié des médicaments à base de valsartan (seul ou associé à une autre molécule, l'hydrochlorothiazide) commercialisés en France sont impactés par ce défaut.

- **Liste des médicaments concernés par le défaut qualité**

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2cfeb1ff3e8eae0a5197c5196fabdbf.pdf

8. Pourquoi n'y a-t-il pas eu de rappel de tous les médicaments contenant du valsartan ?

Les entreprises pharmaceutiques utilisent souvent plusieurs sources de substance active pour la fabrication de leurs médicaments. Dans le cas du valsartan, il existe différentes sources avec différentes méthodes de fabrication. Par conséquent, seuls les médicaments dont la substance active provenait de l'entreprise Zhejiang Huahai Pharmaceutical étaient concernés par ce rappel.

9. D'autres médicaments de la classe des sartans sont-ils concernés par la présence de cette impureté ?

Des investigations complémentaires sont en cours au niveau européen. Les informations seront actualisées et mises à disposition sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) dès que de nouveaux éléments seront disponibles.

- **Liste des médicaments concernés par le défaut qualité**

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2cfeb1ff3e8eae0a5197c5196fabdbf.pdf

- **Liste des médicaments non concernés par le défaut de qualité**

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/59ce3b8ebfa78c90f7b89a4b1ccdf34e.pdf

En pratique

10. Je suis traité par un médicament contenant du valsartan, que dois-je faire ?

Vous ne devez en aucun cas arrêter votre traitement de vous-même. Rapprochez-vous de votre médecin ou de votre pharmacien pour connaître la conduite à tenir.

Ce défaut de qualité n'induit pas de risque aigu pour votre santé. En revanche, le risque pour la santé des patients d'un arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques). Ainsi, vous ne devez, en aucun cas, arrêter de vous-même votre traitement.

Pour plus d'information, consultez le **document destiné aux patients**.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c949cc4e74520657c67740c1ac108903.pdf

11. Si je souhaite échanger ma boîte concernée par le défaut de qualité par une autre boîte non concernée auprès de ma pharmacie, dois-je apporter mon ordonnance ?

Si vous avez cette ordonnance avec vous, il est en effet préférable de l'apporter au pharmacien avec la boîte que vous souhaitez échanger.

12. Est-ce que je me ferai totalement rembourser si je vais chercher un autre médicament à la pharmacie ?

Oui, le remboursement sera fait de la même manière que lorsque vous allez chercher une nouvelle boîte de votre médicament habituel à base de valsartan.

13. Si je suis actuellement traité par valsartan, y a-t-il un risque de ne plus pouvoir bénéficier d'un traitement ?

Si votre médicament fait partie de la liste des médicaments concernés par le défaut de qualité, et dans le cas où une pharmacie ne disposerait pas de boîtes de médicament à base de valsartan non concernés, celle-ci mettra tout en œuvre pour vous fournir, dans les plus brefs délais, un autre médicament non concerné par le défaut. Elle pourra procéder, par exemple, à des dépannages entre pharmacies ou se fournir auprès d'un autre laboratoire pharmaceutique.

Si nécessaire, le pharmacien pourra vous délivrer un autre médicament (de la même famille des « sartans ») que celui prescrit, après en avoir informé votre médecin. Si vous souhaitez changer votre traitement, adressez-vous à votre médecin pour envisager les autres traitements possibles.

Plus généralement, les laboratoires qui commercialisent des médicaments à base de valsartan non concernés par le défaut de qualité sont mobilisés par l'ANSM pour assurer l'approvisionnement du marché.

Si vous êtes en déplacement à l'étranger : vous pourrez, si besoin, vous faire délivrer dans une pharmacie, une spécialité à base de valsartan non concernée par le défaut. Les exigences de qualité, sécurité et efficacité des médicaments sont les mêmes dans l'ensemble des pays européens.

Les risques pour ma santé liés à ce défaut de qualité

14. Quels sont les risques liés à ce défaut de qualité pour la santé ?

Ce défaut de qualité de valsartan n'induit pas de risque aigu pour la santé. En revanche, le risque pour la santé des patients d'un arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques). Vous ne devez en aucun cas arrêter de vous-même votre traitement. En cas de doute, vous devez vous rapprocher de votre pharmacien ou de votre médecin.

Au niveau européen, un processus complet d'évaluation des risques est actuellement mené sous l'égide de l'Agence européenne des médicaments (EMA) au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

L'article 31 est une procédure européenne permettant une évaluation scientifique commune entre tous les pays européens. Cette évaluation commune, pilotée par l'agence européenne des médicaments, encourage la contribution de toutes les expertises européennes et permet donc d'aboutir à une décision concertée et à la mise en œuvre de mesures harmonisées au niveau européen.

Pour le défaut de qualité de valsartan, cette procédure a été déclenchée le 5 juillet 2018. L'Agence allemande du médicament (BfArM) et l'Agence italienne du médicament (AIFA) sont respectivement rapporteur et co-rapporteur dans cette procédure.

A ce titre, des experts en toxicologie de l'EMA évaluent actuellement l'impact sur la santé de la NDMA, classée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme probablement cancérigène chez l'homme.

Suite à une évaluation préliminaire, l'EMA estime qu'il pourrait y avoir un cas supplémentaire de cancer pour 5 000 patients ayant pris les médicaments concernés par le défaut de qualité à la posologie la plus élevée de valsartan (320 mg) et ce, chaque jour, pendant 7 ans. Il s'agit cependant d'un calcul théorique réalisé à partir de plusieurs hypothèses les plus péjoratives en termes d'exposition et de teneur en NDMA (qui serait similaire entre la substance active et les comprimés). *Pour plus d'informations voir la question 15.*

15. L'agence européenne des médicaments a évalué le risque pour les patients de développer un cancer à 1 pour 5000 patients traités. Sur quoi repose ce chiffre ?

L'Agence européenne des médicaments (EMA) procède actuellement à l'évaluation du risque pour la santé des patients qui ont été traités avec des médicaments à base de valsartan concernés par le défaut de qualité.

La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) est classée par l'OMS comme probablement cancérigène chez l'homme sur la base d'essais réalisés chez les animaux, notamment chez le rat. Cette substance est également présente dans l'environnement (aliments, dans une moindre mesure eau et air). Des experts en toxicologie de l'Agence européenne des médicaments évaluent actuellement l'impact sur la santé de la NDMA.

Suite à une évaluation préliminaire, l'EMA estime qu'il pourrait y avoir un cas supplémentaire de cancer pour 5 000 patients ayant pris les médicaments concernés par le défaut de qualité à la posologie la plus élevée de valsartan (320 mg) et ce, chaque jour, pendant 7 ans.

Cette estimation préliminaire a été calculée à partir de la teneur moyenne de cette impureté retrouvée dans la substance active fabriquée par Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (60 parties par million équivalent à 19,2 microgrammes dans 320 mg de valsartan). Cette substance active sert à la préparation des comprimés. L'EMA a supposé que la NDMA présente dans la substance active est présente en même quantité dans les comprimés.

Cette estimation est fondée également sur l'hypothèse que les patients auraient pris tout au long de ces années uniquement des médicaments à base de valsartan concernés par ce défaut qualité.

Le risque potentiel de cancer a été extrapolé à l'homme à partir d'essais effectués sur des animaux et doit être considéré dans le contexte du risque global de cancer, toute cause confondue, dans l'Union européenne (1 européen sur 3 concerné) et de l'exposition à la NDMA provenant d'autres sources. Pour rappel, 400 000 nouveaux cas de cancer sont rapportés chaque année en France, toutes causes confondues.

Les entreprises ayant utilisé la substance active de Zhejiang Huahai Pharmaceuticals pour la fabrication de leurs médicaments à base de valsartan doivent à présent déterminer les teneurs réelles de NDMA dans les lots de médicaments concernés. Des contrôles supplémentaires sont effectués par des laboratoires de contrôle officiels de l'Union européenne (OMCLs). Dès que les résultats de tous ces tests seront disponibles, l'EMA sera en mesure de fournir davantage d'informations sur le risque potentiel pour les patients européens.

Pour rappel, il est important de noter qu'il n'y a pas de risque aigu pour les patients. Les patients qui prennent les médicaments concernés et qui ne sont pas encore passés à un autre traitement ne doivent pas arrêter leur traitement sans consulter leur médecin ou leur pharmacien.

16. Quelles sont les prochaines étapes de l'évaluation du risque ?

La première mesure de protection pour les patients prise par les autorités sanitaires a été de retirer du marché les médicaments contenant du valsartan concernés par le défaut de qualité. Cependant, il est important de déterminer si des mesures complémentaires de réduction des risques seront nécessaires. Cela nécessite une évaluation beaucoup plus détaillée du risque, fondée sur des tests approfondis des lots de médicaments. Cela se fait actuellement de manière coordonnée au niveau européen dans le cadre de la procédure d'évaluation des risques au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Cf question 14 pour plus d'informations sur l'article 31.

L'objectif de cette procédure est de prendre des mesures harmonisées pour protéger l'ensemble des patients de l'Union européenne.

Au niveau national, des travaux sont en cours pour définir si des modalités de suivi particulier doivent être mises en place. L'évaluation des risques menée par l'EMA permettra d'orienter ce travail.

17. Pourquoi les teneurs en NDMA dans les médicaments ne sont-elles pas disponibles dès à présent ?

La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) est présente dans les médicaments à l'état de traces (de l'ordre du ppm - parties par million) et sa recherche n'est pas prévue dans les contrôles de routine. La méthode d'analyse doit dans un premier temps être validée et prendre en compte les interférences possibles avec d'autres composants du comprimé de valsartan (tels que les colorants et les arômes). De plus, il peut y avoir une variabilité de teneur d'un lot à l'autre, ce qui nécessite un contrôle de l'ensemble des lots de médicaments concernés.

Informations complémentaires

18. Ce défaut de qualité est-il lié au fait que ce sont des médicaments génériques ?

Non. Le défaut de qualité est potentiellement lié au changement du procédé de fabrication de la substance active par le fabricant. D'un point de vue général, un défaut de qualité peut concerner les substances actives entrant indifféremment dans la composition des médicaments génériques comme dans celle des médicaments d'origine. Ainsi, certains médicaments génériques à base de valsartan présents sur le marché français ne sont pas concernés par ce défaut de qualité.

19. Cette impureté serait apparue depuis une modification de procédé de fabrication en 2012, pourquoi l'impureté n'a-t-elle pas été détectée avant ?

Selon les premières analyses, l'impureté identifiée serait potentiellement liée au changement du procédé de fabrication de valsartan. Elle n'a pas été détectée lors des contrôles de routine par le fabricant. En effet, cette impureté (NDMA) générée dans le cadre de ce procédé de fabrication n'était pas attendue et sa détection n'était pas prévue dans les contrôles de routine.

20. Comment sont contrôlés les sites de fabrication de substances actives et de médicaments, notamment à l'étranger ?

Les fabricants de substances actives et de médicaments sont régulièrement inspectés, en Europe comme dans le reste du monde. Quel que soit leur lieu de fabrication, les médicaments (génériques ou princeps) doivent être fabriqués en respectant les mêmes référentiels européens de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

S'agissant des matières premières fabriquées en dehors de l'Union européenne, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que ses homologues des agences européennes et internationales veillent à coordonner leurs actions d'inspection pour s'assurer de la conformité aux bonnes pratiques.

Ainsi, depuis 2008, un programme d'inspection coordonné des fabricants de substances actives en pays tiers associant des agences sanitaires européennes (dont l'ANSM), l'EMA (Agence européenne des médicaments), le TGA (Australie), l'US FDA (États-Unis) et l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé) est en place. En juin 2016, près de 1 000 sites en dehors de l'Union européenne avaient été inspectés dans ce cadre.

D'une manière générale, les inspections des sites de fabrication de substances actives portent sur la vérification des conditions de fabrication, de distribution et d'importation. Le contrôle d'échantillons prélevés lors de ces inspections n'est pas systématique et n'est réalisé que lorsque nécessaire, par exemple lorsqu'un signal de sécurité est mis en évidence.

A noter cependant que des analyses régulières sur des échantillons sont réalisées par les laboratoires officiels de contrôles des autorités compétentes (OMCLs) dans le cadre de programmes de contrôles annuels ou sont réalisés en urgence en cas de suspicion de défauts de qualité. C'est ce qui est actuellement réalisé dans le cadre de ce défaut de qualité de valsartan.

En outre, l'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des industriels qui restent en premier chef responsables de leurs pratiques et de la qualité et de la sécurité des produits de santé qu'ils mettent sur le marché, y compris en ce qui concerne les matières premières entrant dans leur composition. A cette fin, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de réaliser des contrôles sur les lots de matières premières et au-delà, de mettre en place un programme d'audit des fabricants avec lesquels ils collaborent.

21. Quel est le rôle de l'ANSM ?

L'ANSM participe au processus de prise de décision dans le cadre de l'évaluation menée par l'EMA.

Elle s'est assurée en lien avec l'Ordre National des Pharmaciens de la mise en œuvre dans les meilleurs délais du rappel des médicaments à base de valsartan potentiellement concernés par ce défaut de qualité ainsi que des modalités de gestion opérationnelle de ce rappel, en lien également avec l'Assurance maladie pour les modalités de prise en charge.

En lien avec l'Ordre National des Pharmaciens, l'Ordre National des Médecins et le Collège de la médecine générale, elle a diffusé des informations aux professionnels de santé concernés pour leur décrire les mesures à prendre dans ce contexte.

Un document à destination des patients est également disponible et est mis à leur disposition dans les pharmacies.

- **Document destiné aux patients.**

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c949cc4e74520657c67740c1ac108903.pdf

Un numéro vert **0.800.97.14.03** a également été ouvert pour les patients afin de répondre à toutes leurs questions sur ce défaut qualité.

L'ANSM s'assure par ailleurs de la mise en œuvre des moyens nécessaires par les laboratoires commercialisant des médicaments non concernés par le rappel des lots pour assurer un approvisionnement suffisant afin de couvrir les besoins du marché français.

Les laboratoires d'analyse de l'ANSM participent d'autre part au travail en cours au niveau européen pour déterminer les teneurs en NDMA dans les médicaments à base de valsartan qui ont été commercialisés en Europe.