

Evaluation du risque d'impuretés nitrosamines

dans les médicaments chimiques

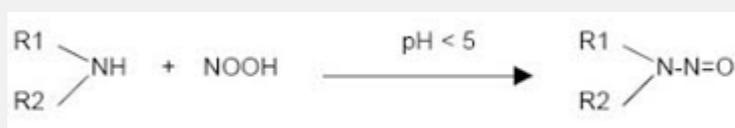


Rédigé par Sandrine SEGURA.
Director CMC, Drugs & Biologics chez BlueReg.

Introduction

Les nitrosamines, ou composés N-nitroso, sont des substances produites essentiellement de manière non intentionnelle lors de la synthèse chimique. Leur processus de formation (appelé nitrosation) nécessite à la fois un précurseur de substrat nitrosable (amine primaire, amine secondaire, sel d'ammonium quaternaire) et un agent de nitrosation.

La principale réaction de formation de la nitrosamine est la suivante :



Plusieurs nitrosamines ont été classées comme cancérigènes 2A (cancérigènes probables) et plus récemment dans le groupe 1 (cancérigènes pour l'homme) pour la NNN (N-nitrosomnicotine). Le règlement REACH¹ liste également les nitrosamines suivantes comme cancérigènes de catégorie 1B : NDMA, MNNG, NDELA, NDPA).

Nitrosamines dans les médicaments à usage humain

Durant l'été 2018, les autorités prennent connaissance de la présence de certaines nitrosamines dans l'API - (Valsartan - présence de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) - autres sartans - présence de N-nitrosodiéthylamine NDEA). Ces nitrosamines étaient déjà connues comme des composés cancérigènes probables, mais leur présence dans les sartans n'a pas été identifiée à l'époque

Les conclusions de l'examen au titre de l'article 31 indiquent qu'il est possible que des nitrosamines soient présentes dans les principes actifs d'autres médicaments (c'est-à-dire les principes actifs non sartans), selon le principe actif et les procédés de fabrication du produit fini. Par la suite, une impureté de nitrosamine a été détectée dans des lots de ranitidine, des lots de pioglitazone et, récemment, des lots de metformine. Un examen à l'échelle de l'UE a été lancé.

L'EMA a demandé aux détenteurs d'autorisations de mise sur le marché de prendre des mesures de précaution pour atténuer le risque de formation

ou de présence de nitrosamine pendant la fabrication de tous les médicaments contenant des principes actifs chimiquement synthétisés.

En septembre 2019, l'EMA a entamé un examen en vertu de l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 afin de fournir des conseils aux détenteurs d'autorisations de mise sur le marché sur la manière d'éviter la présence d'impuretés de nitrosamine dans les médicaments à usage humain.

Dans le cadre de cet examen, le CHMP a demandé aux détenteurs d'autorisations de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain (tous les produits, y compris les génériques et les médicaments en vente libre) contenant des principes actifs chimiquement synthétisés d'examiner leurs médicaments pour détecter la présence éventuelle de nitrosamines et de tester tous les produits à risque.

Les titulaires d'AMM sont tenus de veiller à ce que leurs médicaments soient fabriqués conformément à la directive 2001/83/CE et aux bonnes pratiques de fabrication.

Ils doivent s'assurer qu'ils connaissent les lignes directrices publiées, les recommandations de sartans, les procédés de fabrication de leurs produits et toutes les autres données scientifiques pertinentes pour l'évaluation et l'interprétation des résultats générés.

Les titulaires d'AMM ont 6 mois pour effectuer cette évaluation des risques, conformément aux principes de gestion des risques de l'ICHQ9. Cette demande s'applique à toutes les autorisations de mise sur le marché, quelle que soit la procédure (nationale, MRP, DCP, CP).

¹Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals (REACH)

Les étapes suivantes doivent être suivies:

ÉTAPE 1: ÉVALUATION DES RISQUES

L'évaluation des risques de tous les produits doit être achevée au plus tard dans les six mois suivant la publication de la notification. Les titulaires de l'AMM doivent informer l'autorité compétente concernée lorsque l'évaluation des risques est terminée. Les documents d'évaluation des risques ne doivent pas être soumis, mais doivent être mis à disposition sur demande.

ÉTAPE 2 : SI UN RISQUE DE PRÉSENCE DE NITROSAMINES EST IDENTIFIÉ À LA SUITE DE L'ÉVALUATION

- Tests de confirmation utilisant des méthodes validées et sensibles
- Les produits identifiés comme hautement prioritaires doivent être testés dès que possible
- Les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché doivent informer immédiatement HC si les tests confirment la présence d'une impureté de nitrosamine, quelle que soit la quantité détectée

ÉTAPE 3 : CHANGEMENTS D'AMM = LES DÉTENTEURS D'AMM DOIVENT DEMANDER UNE MODIFICATION DANS UN DÉLAI DE 3 ANS

Dans un premier temps, les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché doivent rendre compte des résultats au plus tard le 26 mars 2020 pour l'étape 1 de l'évaluation des risques. Toutefois, le réseau de l'EMA a accepté de prolonger le délai pour l'achèvement de l'étape 1 jusqu'au 1er octobre 2020. Cette décision fait suite aux rapports sur les difficultés rencontrées pour respecter la date limite initiale du 26 mars 2020, et sur l'impact des restrictions sévères mises en place pour lutter contre la pandémie de COVID-1

D'autres organismes de réglementation ont également publié des déclarations ou des précautions sur cette question, comme la FDA ou Health Canada.

Guide pratique et formulaires associés

Pour les procédures nationales, décentralisées ou de reconnaissance mutuelle, la CMDH a publié le 19 décembre dernier un guide pratique à l'attention des titulaires d'une autorisation de mise sur le marché afin de faciliter leur évaluation et de communiquer facilement avec les autorités. Un document de questions/réponses a également été publié pour répondre aux questions les plus fréquemment posées.

Il est à noter que la possibilité de contamination par l'interaction des emballages faisait partie des ajouts de ce nouveau document d'information complété.

Toutes les autorités compétentes ont mis en place une adresse électronique en code nitrosamines@AGENCY.COUNTRY pour faciliter la communication.

Certaines limites intermédiaires pour les niveaux de nitrosamines dans les produits finis ont été proposées dans le guide pratique (voir tableau ci-dessous), mais les limites applicables sont encore en cours de discussion. Ces taux doivent être exprimés en ng ou en ppm.

Nitrosamines	Les limites intermédiaires
NDMA, NMBA	96 ng/day
NDEA, NDBA, DIPNA, EIPNA	26,5ng/day

Des formulaires ont été mis en place par l'EMA et par chaque autorité compétente.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>



BlueReg
PHARMA CONSULTING

FRANCE

PARIS

T +33 (0)1 82 731 000
9 avenue Percier
75008 Paris

SOPHIA ANTIPOLIS

T +33 (0)4 22 000 100
1800 route des Crêtes
Les 2 Arcs – Bât A
06560 Valbonne

UNITED STATES

NEW YORK

T +1 (347) 70 81 498
62 William Street, 8th Floor
New York 10005

BOSTON

T +1 (347) 70 81 498
CIC Cambridge
1 Broadway, Cambridge,
MA 02142

UNITED KINGDOM

LONDON

T +44 (0)1 494 616 138
1 Aston Court
Kingsmead Business Park
Frederick Place
High Wycombe, Bucks HP11 1LA