

---

## BPF PARTIE III :

### LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A L'ETABLISSEMENT DE LIMITES D'EXPOSITION BASEES SUR LA SANTE DESTINEES A ETRE UTILISEES DANS L'IDENTIFICATION DES RISQUES DANS LA FABRICATION DE DIFFERENTS MEDICAMENTS DANS DES INSTALLATIONS COMMUNES.

---

#### Table des matières

Résumé.....	2
1. Introduction (context) .....	2
2. Portée .....	3
3. Base légale.....	3
4. Détermination des limites d'exposition basées sur la santé (HBEL) .....	3
4.1 Calcul d'une Exposition Journalière Autorisée (PDE).....	3
4.2 Utilisation des données cliniques.....	6
4.3 Extrapolation à d'autres voies d'administration .....	6
5. Considérations spécifiques.....	6
6. Notification de la stratégie de détermination du PDE .....	9
7. Implémentation .....	9
8. Définitions .....	10
References:.....	10
Annex .....	11

## Résumé

Lorsque des médicaments différents sont fabriqués dans des installations communes, le risque de contamination croisée est une source de préoccupation. Les médicaments confèrent un bénéfice au patient ou à l'animal ciblé; toutefois, sous la forme de contaminants, ils ne présentent aucun avantage au patient ou à l'animal ciblé et peuvent même présenter un risque. Par conséquent, la présence de tels contaminants devrait être gérée en fonction du risque posé, qui est à son tour lié à des niveaux qui peuvent être considérés comme sûrs pour toutes les populations. À cette fin, il convient d'employer des limites fondées sur la santé calculé à partir d'une valeur seuil de sécurité afin d'identifier les risques encourus. Le calcul de cette valeur seuil (par exemple, l'exposition quotidienne autorisée (PDE Permitted Daily Exposure) ou le seuil de risque toxicologique (TTC Threshold of Toxicological Concern) devrait être le résultat d'une évaluation scientifique structurée de toutes les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles, y compris les données non cliniques et cliniques. Toute déviation de l'approche principale mise en évidence dans cette ligne directrice pour dériver de tels seuils de sécurité pourrait être acceptée si elle était dûment justifiée.

### 1. Introduction (context)

Au cours de la fabrication de médicaments, une contamination croisée accidentelle peut résulter de la libération incontrôlée de poussières, de gaz, de vapeurs, d'aérosols, de matériel ou d'organismes génétiques issus de substances actives, d'autres matières premières et d'autres produits fabriqués simultanément, de même que les résidus présents sur les équipements et les vêtements des opérateurs. En raison du risque perçu, certaines classes de médicaments devait être auparavant fabriquées dans des installations confinées dédiées ou séparées, notamment «certains antibiotiques, certaines hormones, certaines cytotoxiques et certains médicaments hautement actifs». Jusqu'à présent, aucun guide officielle n'était disponible pour aider les fabricants à différencier les produits individuels au sein de ces classes spécifiées. Les chapitres 3 et 5 des Guides sur les GMP ont été révisés afin de promouvoir une approche scientifique et fondée sur les risques et font référence à une «évaluation toxicologique» pour établir des valeurs seuils pour l'identification du risque.

Le nettoyage est une mesure de réduction des risques et les limites de carry-over pour les validations du nettoyage sont largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Diverses approches sont adoptées pour établir ces limites et ne tiennent souvent pas compte des données pharmacologiques et toxicologiques disponibles. Par conséquent, une approche plus scientifique, au cas par cas, est justifiée pour l'identification des risques et pour soutenir les mesures de réduction des risques pour toutes les catégories de substances pharmaceutiques.

L'objectif de cette ligne directrice est de recommander une approche en vue d'examiner et d'évaluer les données pharmacologiques et toxicologiques des différentes substances actives et de permettre ainsi la détermination des seuils visés par les guides sur les GMP. Ces seuils peuvent servir d'outil d'identification des risques et peuvent également être utilisés pour justifier les limites de carry-over utilisées lors de la validation de nettoyage. Alors que les ingrédients pharmaceutiques actifs (API) ne sont pas traités dans les chapitres 3 et 5 du guide sur les GMP, les principes généraux décrits dans cette ligne directrice pour établir une valeur seuil pour l'identification des risques

pourraient être appliqués en cas de besoin.

S'écarter de l'approche principale mise en évidence dans cette ligne directrice pour établir des niveaux de seuil sûrs pourrait être accepté si cela est dûment justifié.

## **2. Portée**

Le champ d'application de la présente ligne directrice est d'assurer la sécurité des patients humains et des animaux ciblés exposés à des substances actives résiduelles via des médicaments ainsi que des consommateurs potentiellement exposés aux substances actives résiduelles présentes dans les denrées alimentaires d'origine animale suite au traitement des animaux producteurs de denrées alimentaires avec des médicaments vétérinaires dans lesquels des substances actives résiduelles sont présentes.

Ce faisant, le présent document vise à recommander une approche permettant d'établir une valeur seuil scientifiquement fondée pour les différentes substances actives à appliquer à l'identification des risques. La ligne directrice expose la manière de présenter les données à partir desquelles sont extraites la valeur seuil afin de parvenir à une approche claire et harmonieuse pour l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

## **3. Base légale**

Cette ligne directrice doit être lue conjointement avec:

- EudraLex — Volume 4 — Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF), chapitres 3 et 5.
- Note explicative sur les Impuretés: Solvants résiduels (CPMP/ICH/283/95 conjointement avec CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 et CPMP/QWP/8567/99).
- VICH GL18 (R): Impuretés: Les solvants résiduels dans les nouveaux médicaments vétérinaires, les substances actives et les excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1).
- Ligne directrice sur les limites applicables aux concentrations de Genotoxic Impuretés (EMA/CHMP/QWP/251344/2006 et CSP/SWP/5199/02).

## **4. Détermination des limites d'exposition basé sur la santé**

### **4.1 Calcul d'une exposition journalière autorisée (PDE)**

La procédure proposée dans le présent document pour la détermination des limites d'exposition basées sur la santé pour une substance active résiduelle est fondée sur la méthode d'établissement de l'exposition journalière autorisée (PDE) décrite dans l'annexe 3 de l'ICH Q3C (R4) «Impuretés: Ligne directrice pour les solvants résiduels» et l'annexe 3 de la ligne directrice de la VICH GL 18 sur les solvants résiduels dans les nouveaux médicaments vétérinaires, les substances actives et les excipients (révision). Le PDE représente une dose spécifique à la substance qui est peu susceptible d'entraîner un effet indésirable si une personne est exposée à cette dose, ou inférieure, de manière quotidienne pendant toute sa vie.

La détermination d'un PDE implique (i) l'identification des dangers en examinant toutes les données pertinentes, (ii) l'identification des «effets critiques», (iii) la détermination de la dose sans effet nocif observé (DSENO) des résultats considérés comme critiques et (iv) le recours à plusieurs facteurs d'ajustement pour tenir compte de diverses incertitudes. Les annexes 3 des lignes directrices ICH Q3C et VICH GL 18 présentent l'équation suivante pour l'obtention du PDE:

$$\text{PDE} = \frac{\text{DSENO} \times \text{ajustement du poids}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

En ce qui concerne l'établissement de limites d'exposition basées sur la santé qui peuvent être acceptées pour les médicaments vétérinaires, il serait en principe possible d'utiliser l'approche fondée sur la PDE pour fixer des limites différentes pour les différentes espèces ciblées. Cela serait toutefois très difficile à mettre en œuvre. Par conséquent, il est jugé pragmatique que les PDE soient calculées en supposant une exposition humaine. Le niveau de contamination qui peut être accepté est alors calculé à partir du PDE humain, même lorsque le produit qui sera contaminé est un médicament vétérinaire. Cette approche est considérée comme une approche pragmatique et est conforme à l'approche adoptée dans la ligne directrice 18 de la VICH, où les PDE humains sont utilisés pour calculer les limites résiduelles de solvant appliquées aux médicaments vétérinaires.

Le calcul des limites devra tenir compte de la dose à administrer, qui sera influencée par le poids corporel des espèces à traiter. Pour faciliter cette tâche, le calcul du PDE devrait être calculé sur une base de mg/kg de poids corporel (c'est-à-dire en utilisant une valeur d'ajustement de 1) plutôt que sur une base individuelle.<sup>1</sup>

Lorsque le produit susceptible d'être contaminé par une substance active résiduelle est un médicament vétérinaire destiné à l'administration à des animaux producteurs de denrées alimentaires, la limite du carry-over doit tenir compte à la fois des considérations de sécurité des animaux et des considérations de sécurité des consommateurs. Il convient donc de démontrer, sur la base des scénarios d'exposition les plus défavorables, que ni l'animal ciblé ni le consommateur ne seront exposés à des niveaux de substance actifs résiduels supérieurs au PDE.

Des approches alternatives au DSENO telles que la dose de référence peuvent également être utilisées.

L'utilisation d'autres méthodes pour déterminer les limites d'exposition basé sur la santé peut être considérée comme acceptable si justifiée de manière adéquate et scientifique.

### **Données requises pour l'identification des dangers**

L'identification des dangers est l'évaluation qualitative des propriétés intrinsèques d'une substance à produire des effets indésirables. Pour l'identification des dangers, un examen de l'ensemble des données disponibles sur les animaux et les êtres humains devrait être effectué pour chaque produit. Les données relatives à l'identification des dangers incluent les données pharmacodynamiques non cliniques, les études de toxicité par administration répétée, les études de carcinogénèse, les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, les études de toxicité pour la reproduction et le développement ainsi que les données cliniques (effets thérapeutiques et effets indésirables). La disponibilité des données pour une substance active variera en fonction du stade de développement et de l'indication. Si les séries de données sont incomplètes, les lacunes recensées devront faire l'objet d'une évaluation critique en ce qui concerne l'impact que cela pourrait avoir sur la fiabilité d'une limite d'exposition fondée sur la santé.

### **Identification des effets critiques**

Parmi les effets critiques, doit figurer l'indicateur le plus sensible d'un effet indésirable observé dans les études de toxicité non cliniques, à moins qu'il n'existe des preuves manifestes (par exemple, à partir d'études mécanistiques, pharmacodynamiques, etc.) que ces résultats ne sont pas pertinents pour l'homme ou l'animal ciblé. Un effet critique inclurait également tout effet

---

<sup>1</sup> si les informations sur le produit pour le prochain médicament à fabriquer correspondent à la dose journalière par patient plutôt que par mg/kg de poids corporel, il convient d'utiliser un poids corporel standard de 50 kg pour les médicaments à usage humain. Pour les médicaments à usage vétérinaire, les doses sont généralement exprimées en mg/kg de base. Dans les cas où ce n'est pas le cas, on considère qu'il s'agit d'un poids corporel standard de 1 kg, car cela représenterait l'extrémité inférieure des poids de l'animal.

thérapeutique et effet indésirable.

### **Établir une (des) DSENO (s)**

Pour tous les effets critiques identifiés, une DSENO devrait être établie. La DSENO est la dose testée la plus élevée à laquelle aucun effet «critique» n'est observé. Si l'effet critique est observé dans plusieurs études sur les animaux, la DSENO qui se présente à la dose la plus faible est utilisée pour le calcul de la valeur PDE. Si aucune DSENO n'est obtenue, on peut utiliser la dose minimale ayant un effet indésirable observé (DMENO Lowest Observable Adverse Effect Level). Une DSENO basé sur des effets pharmacodynamiques doit correspondre à la dose maximale testée donnant un effet thérapeutique inefficace.

### **Application des facteurs d'ajustement**

Le PDE est obtenu en divisant la DSENO pour l'effet critique donné par divers facteurs d'ajustement (également appelés facteur de sécurité, d'incertitude, d'évaluation ou des facteurs de correction) afin de tenir compte des diverses incertitudes et de permettre l'extrapolation à un niveau fiable et robuste, sans effet dans la population humaine ou animale ciblée. F1 à F5 s'adressent aux sources d'incertitude suivantes:

- F1: Un facteur (valeurs comprises entre 2 et 12) tenant compte de l'extrapolation entre l'espèces
- F2: Un facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité entre les individus
- F3: Un facteur 10 pour tenir compte des études de toxicité à doses répétées de courte durée, c'est-à-dire moins de 4 semaines.
- F4: Un facteur (1-10) pouvant être appliqué dans les cas de toxicité sévère, par exemple des effets carcinogènes non génotoxiques, de la neurotoxicité ou de la tératogénicité
- F5: Un facteur variable qui peut être appliqué si le seuil sans effet n'a pas été établi. Lorsque seul un LOEL est disponible, un facteur allant jusqu'à 10 pourrait être utilisé en fonction de la gravité de la toxicité.

L'utilisation de facteur de modification supplémentaires pour remédier aux incertitudes résiduelles non couvertes par les facteurs susmentionnés peut être acceptée à condition qu'ils soient bien étayés par des données issues de la littérature et que les discussions soient menées à bonne fin, par exemple en ce qui concerne le manque de données concernant la toxicité pour la reproduction et le développement (voir le point 5.4).

Référence peut être faite aux Annexes 3 des lignes directrices ICH Q3C (R4) et VICH OG 18 pour de plus amples informations sur le choix des facteurs d'ajustement F1 et F4. L'utilisation et le choix des facteurs d'ajustement doivent être justifiés. Une restriction à l'utilisation de F2 et potentiellement de F5 peuvent être acceptable lorsqu'un PDE est calculé à partir d'objectifs finaux humains. Tout écart par rapport aux facteurs d'ajustement présentés ci-dessus peut être accepté si adéquatement et scientifiquement justifié.

### **Sélection du PDE final**

Si plusieurs effets critiques ont été identifiés, donnant lieu à un calcul de plus d'une valeur PDE, il convient de justifier dûment la décision relative au PDE le plus approprié à utiliser pour le processus de validation du nettoyage. En règle générale, la valeur PDE la plus basse sera utilisée par défaut.

## **4.2 Utilisation des données cliniques**

L'objectif de la détermination d'une limite d'exposition basé sur la santé est de garantir la sécurité des personnes et, par conséquent, il est considéré que les données cliniques humaines de bonne qualité sont les plus pertinentes. Les effets pharmacodynamiques non intentionnels chez les patients causés par des substances actives contaminantes peuvent constituer un danger, si bien que les données pharmacologiques cliniques doivent être prises en compte lors de l'identification de l'effet critique. Il convient d'examiner dans quelle mesure la substance active en question a été associée à des effets indésirables critiques dans le contexte clinique.

Si l'effet le plus critique identifié pour déterminer une limite d'exposition basé sur la santé est fondé sur des effets pharmacologiques et/ou toxicologiques observés chez l'homme plutôt que sur les animaux, le recours à la formule PDE peut être inapproprié et une évaluation des données cliniques, substance spécifique, peut être utilisée à cette fin.

## **4.3 Extrapolation à d'autres voies d'administration**

Si la valeur PDE obtenue pour une substance active (contaminant) est généralement fondée sur des études qui appliquent la voie d'administration clinique prévue, une voie d'administration différente peut être appliquée à la substance active ou au médicament produit ultérieurement dans l'installation commune. Modifier la voie d'administration peut modifier la biodisponibilité; par conséquent, des facteurs de correction doivent être appliqués en cas d'extrapolation de changement de voie pour des différences nettes (par exemple: > 40 %) dans la biodisponibilité spécifique à une voie d'administration. Étant donné que la biodisponibilité peut varier d'une espèce à l'autre, les facteurs de correction pour l'extrapolation de changement de voie devraient, de préférence, être basés sur des données humaines ou, dans le cas de médicaments vétérinaires, sur des données de l'animal ciblé.

Si les données relatives à la biodisponibilité humaine ou l'animale ciblé ne sont pas disponibles pour d'autres voies et qu'il faut s'attendre à ce que le changement de voie d'administration puisse entraîner une augmentation de l'exposition systémique du contaminant (par exemple, de la voie orale à l'inhalation), une extrapolation conservatrice peut être effectuée en supposant une biodisponibilité à 100 % du contaminant. Par exemple, dans le cas d'une extrapolation de la voie orale vers l'inhalation, le PDE calculé à partir de données orales peut être corrigé en multipliant par le facteur de correction suivant:

Facteur de correction (oral vers inhalation):  $\% \text{ d'absorption orale} / 100 \% \text{ d'absorption respirable}$ .

Dans les cas où les données sur la biodisponibilité humaine ou animale ciblé ne sont pas disponibles pour d'autres voies et où on peut s'attendre à ce que l'exposition systémique au contaminant soit plus faible par la voie appliquée pour la substance active/le médicament contaminé, il n'est pas nécessaire d'appliquer un facteur de correction aux calculs du PDE. Il est prévu que l'extrapolation de changement de voie soit effectuée au cas par cas.

## **5. Considérations particulières**

### **5.1 Substances actives ayant un potentiel génotoxique**

Pour les substances actives génotoxiques pour lesquelles il n'existe pas de seuil perceptible, il est considéré que tout niveau d'exposition comporte un risque. Cependant, un niveau prédéfini de risque acceptable pour les génotoxiques sans seuil a été fixé dans la guidance de l'EMA sur les

limites des concentrations de genotoxiques, sous la forme du seuil de préoccupation toxicologique (TTC Threshold of Toxicological Concern) de 1,5 µg/personne/jour. Le TTC représente le degré d'exposition génotoxique d'impuretés associés à un risque de cancer théorique de 1 cancer supplémentaire chez 100.000 patients exposés tout au long de leurs vies. Étant donné que la durée d'exposition aux substances actives résiduelles sera beaucoup plus restreinte (par exemple parce que, dans la pratique, les niveaux de carry-over de la substance active résiduelle sont susceptibles de diminuer lots après lots), les limites fondées sur un maximum d'exposition à 1,5 µg/personne/jour dans ce cas ne dépasseraient pas un excès de  $1 \times 10^{-6}$  de risque de cancer. Par conséquent, dans le cas de substances actives résiduelles sans seuil, une dose limite de 1,5 µg/personne/jour peut être appliquée.

Lorsque le produit qui peut être contaminé par une substance active résiduelle est un médicament vétérinaire, il y a lieu d'utiliser le même TTC, mais exprimé en kg de poids corporel (c'est-à-dire que le TTC est de 0,03 µg/kg de poids corporel/jour). Lorsque le produit contaminé est destiné à l'administration aux animaux producteurs de denrées alimentaires, la limite de carry-over doit tenir compte à la fois des considérations de sécurité des animaux ciblés et des considérations de sécurité des consommateurs. Il convient donc de démontrer, sur la base des scénarios d'exposition les plus défavorables, que ni l'animal ciblé ni le consommateur ne seront exposés à des niveaux de substance active résiduels supérieurs au TTC.

Pour les substances actives génotoxiques pour lesquelles il existe suffisamment de données de carcinogénicité, il convient d'appliquer des évaluations de risque spécifiques par produit, pour obtenir des doses acceptables en lieu et place de l'approche de la dose admissible basée sur les TTC.

Pour les substances pharmaceutiques génotoxiques, avec suffisamment de preuves de l'existence d'un mécanisme de seuil, des niveaux d'exposition sûrs, sans risque manifeste de génotoxicité, peuvent être établis à l'aide de l'approche PDE.

## **5.2 Substances actives ayant un potentiel fort de sensibilisation**

Des réactions d'hypersensibilité induites par les médicaments peuvent se développer dans des individus sensibles. Les réactions observées peuvent aller de cas légers de sensibilisation au contact à des réactions anaphylactiques potentiellement mortelles.

Comme indiqué au chapitre 3, paragraphe 3.6, de la Guidance sur les GMP, des installations spécialisées sont nécessaires pour la fabrication de substances actives et de médicaments à fort potentiel de sensibilisation, pour lesquels les données scientifiques ne confirment pas un niveau acceptable d'exposition ou le risque associé à la manipulation du produit dans les installations ne peut être valablement maîtrisé par des mesures organisationnelles ou techniques. La classification d'une substance active ou d'un médicament à fort potentiel de sensibilisation doit prendre en considération si la substance présente une occurrence élevée de sensibilisation chez l'homme; ou une probabilité d'occurrence d'un taux de sensibilisation élevé chez l'homme basée sur des données animales ou d'autres essais validés. La gravité de ces réactions doit également être prise en considération et doit être incluse dans une évaluation fondée sur le poids des preuves.

## **5.3 Macromolécules thérapeutiques et peptides**

Les macromolécules et peptides thérapeutiques sont connues pour dégrader et dénaturer lorsqu'elles sont exposées à des pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactives. Le nettoyage de l'équipement de fabrication biopharmaceutique est généralement effectué dans des conditions qui exposent les surfaces des équipements à des

valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, ce qui entraînerait une dégradation et inactivation des produits de nature protéiniques. Compte tenu de ce qui précède, la détermination des limites d'exposition basé sur la santé en utilisant des limites PDE du produit actif et intact peut ne pas être requise.

Lorsque d'autres voies possibles de contamination croisée existent, les risques présentés doivent être examinés au cas par cas.

#### **5.4 Manque de données animales sur la toxicité pour la reproduction et le développement**

Afin d'assurer la protection de toutes les populations, il convient de ramener la présence de substance active résiduelle à un niveau qui ne pose pas de risque sur les effets sur la reproduction et les paramètres de développement. Toutefois, au cours des premières phases de développement, il se peut que des données non cliniques permettant d'évaluer le potentiel de la nouvelle substance active de provoquer une toxicité pour la reproduction et le développement ne soient pas encore produites. Des lacunes dans les connaissances scientifiques peuvent également exister pour les médicaments autorisés, par exemple la possibilité qu'un médicament à usage masculin puisse produire des effets néfastes sur le développement embryo-fœtal. Dans ces cas, la DSENO de l'étude sub-chronique/chronique pourra être utilisée dans le calcul d'un PDE avec application d'un facteur d'ajustement supplémentaire (par exemple: 10) si cela est dûment justifié. Lorsque des données appropriées concernant des études de toxicité pour la reproduction et le développement de composés apparentés sont disponibles, un profil spécifique par classe peut être utilisé pour identifier les dangers du contaminant non testé par l'application de la méthode de références croisées.

#### **5.5 Médicaments expérimentaux**

Pour les médicaments expérimentaux en phase précoce (phase I/II), l'estimation des PDE peut s'avérer difficile dû aux données limitées. Lorsque c'est évident, une autre approche utilisant la classification en catégories spécifiques par défaut, par exemple sur la base de l'activité pharmacologique faible/élevée, de la toxicité faible/élevée, de la génotoxicité/de la carcinogénicité, similaire à l'approche du seuil de préoccupation toxicologique proposée par Kroes et al., (2004), Munro et autres.(2008), et Dolan et al.(2005)<sup>2</sup> peut être considérée pour le calcul des limites d'exposition basées sur la santé, si dûment justifiée. Étant donné que la plupart des valeurs limites par défaut sont définies pour les durées d'exposition chroniques, une limite supérieure peut être justifiée si une substance médicamenteuse partage l'équipement d'une autre qui est destinée aux essais cliniques à court terme (Bertu et Dolan, 2013)<sup>3</sup>. Compte tenu de l'existence de données plus pharmacologiques et toxicologiques, les limites spécifiques de chaque produit doivent être calculées comme indiqué ci-dessus pour le calcul des limites d'exposition basé sur la santé.

---

<sup>2</sup> Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G.(2004). Seuils de structure présentant un risque toxicologique (TTC): indications pour l'application aux substances présentes à de faibles niveaux dans le régime alimentaire. *FD Chem Toxicol* 42, 65-83. Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). Le seuil de risque toxicologique (TTC) en matière d'évaluation des risques. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application du seuil de toxicité pour les opérations de fabrication de produits pharmaceutiques. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

<sup>3</sup> Bertu JP & Doan, (2013). Application du seuil de toxicité lorsqu'elle est appliquée aux opérations de fabrication de produits pharmaceutiques destinées à des essais cliniques à court terme. *Regul Toxicol Pharmacol*. Février 2013, 65 (1): 162-7.



## **6. Notification de la stratégie de détermination de la PDE**

L'identification d'un «effet critique» dans la mise en place d'un PDE, comme indiqué au point 4, devrait être fondée sur une recherche bibliographique complète, y compris manuels et monographies, ainsi que sur des recherches dans les bases de données scientifiques électroniques. La stratégie de recherche et les résultats de la recherche doivent être clairement documentés. À la suite d'un examen effectué par des experts, la société devrait fournir une discussion sur les points critiques d'intérêts et sur leur justification du choix des effets et de la dose à utiliser pour la dérivation du PDE. Les études pivots chez l'animal et chez l'homme utilisées pour la dérivation du PDE doivent être fournies avec la référence originale et examinées quant à leur qualité (conception de l'étude, description des observations, exactitude du rapport, etc.). La stratégie de détermination du PDE devrait fournir une justification claire des facteurs d'ajustement qui ont été appliqués pour établir le PDE. En outre, afin de fournir une vue d'ensemble aux inspecteurs GMP, la première page de tout document préparé sur la stratégie de détermination du PDE devrait résumer le processus d'évaluation (voir l'exemple en annexe).

## **7. Exécution**

Cette ligne directrice a été conçue comme un outil d'identification des risques afin de faciliter la mise en œuvre d'une approche scientifique et fondée sur les risques pour la fabrication de médicaments utilisant des installations de fabrication partagée, conformément aux chapitres 3 et 5 du guide des bonnes pratiques de fabrication. Pour permettre aux fabricants de s'adapter en conséquence, la date d'entrée en vigueur sera introduite de la manière suivante:

Pour les médicaments introduits pour la première fois dans des installations communes de fabrication: 6 mois à compter de la publication de la présente ligne directrice.

Pour les médicaments déjà produits dans des installations partagées de fabrication, la ligne directrice prendra effet, ou les arrangements existants devraient être justifiés scientifiquement, dans les limites suivantes:

- 1 an après la publication de la ligne directrice pour les fabricants de produits à usage humain, y compris ceux qui fabriquent des médicaments humains et vétérinaires dans des installations de fabrication partagées.
- 2 ans après la publication de la ligne directrice pour les fabricants produisant uniquement des produits à usage vétérinaire.

## 8. Définitions

DSENO :	Dose Sans Effet Nocif Observé
DMENO :	Dose Minimal avec Effet Nocif Observé
F:	facteur d'ajustement
GMP:	bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practice)
ICH :	Conférence international d'harmonisation (International Conference on Harmonisation)
PDE:	exposition journalière autorisée - <i>permitted daily exposure</i> (ADE Admissible Daily Exposure <sup>4</sup> )
TTC:	seuil de préoccupation toxicologique - <i>threshold of toxicological concern</i>
VICH:	Conférence internationale vétérinaire sur l'harmonisation

### Références:

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G.(2004). Seuils de structure présentant un risque toxicologique (TTC): indications pour l'application aux substances présentes à de faibles niveaux dans le régime alimentaire. *FD Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). Le seuil de risque toxicologique (TTC) en matière d'évaluation des risques. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application du seuil de toxicité pour les opérations de fabrication de produits pharmaceutiques. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application du seuil de toxicité lorsqu'elle est appliquée aux opérations de fabrication de produits pharmaceutiques destinées à des essais cliniques à court terme. *Regul Toxicol Pharmacol*. février 2013, 65 (1): 162-7.

---

<sup>4</sup> PDE et l'ADE sont effectivement synonymes.

# Annexe

## Stratégie de détermination pour le PDE

Nom de l'entreprise

Adresse de l'entreprise

Nom de l'expert et signature

Date

Date de révision de l'évaluation

Nom(s) chimique(s)

dangers identifiés

	NON	OUI	NON CONNU
Génotoxique	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Toxique pour le développement	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
reproductif cancérigène	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Potentiel de sensibilisation élevé	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### Base du PDE

Justification du choix d'un effet critique «chef de file» pour le calcul final de la DSENO et des facteurs de réglage sur lesquels se fonde le PEDE

### Référence(s)

Publication (s) utilisée (s) pour identifier l'effet critique et la dose

### Résumé du CV de l'expert