
GMP DEEL III:

Richtsnoer voor het vaststellen van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten voor gebruik bij risico-identificatie bij de fabricage van verschillende geneesmiddelen in gedeelde faciliteiten

Inhoudsopgave

Samenvatting	2
1. Inleiding (achtergrond)	2
2. Toepassingsgebied	3
3. Wettelijke basis	3
4. Bepaling van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten	3
4.1 Berekening van de dagelijks toegestane blootstelling (PDE)	3
4.2 Gebruik van klinische gegevens	6
4.3 Extrapolatie naar andere toedieningswegen.....	6
5. Specifieke overwegingen	7
6. Verslaglegging over de strategie voor de bepaling van de PDE	10
7. Toepassing	10
8. Definities	11
Referenties	11
Bijlage	12

Samenvatting

Wanneer verschillende geneesmiddelen in gedeelde faciliteiten worden geproduceerd, is de kans op kruiscontaminatie een punt van zorg. Geneesmiddelen leveren een voordeel op voor de beoogde patiënt of het doeldier; als kruiscontaminatie leveren zij echter geen voordeel op voor de patiënt of het doeldier en kunnen zij zelfs een risico vormen. De aanwezigheid van dergelijke contaminanten dient dan ook te worden beheerd in functie van dit risico, dat op zijn beurt verband houdt met niveaus die voor alle populaties als veilig kunnen worden beschouwd. Daartoe dienen op gezondheid gebaseerde limieten gehanteerd te worden om de risico's te bepalen, dewelke afgeleid werden van een veilige drempelwaarde. De afleiding van een dergelijke drempelwaarde (bv. toegestane dagelijkse blootstelling (Permitted Daily Exposure - PDE) of drempelwaarde van toxicologisch belang (threshold of toxicological concern - TTC) dient het resultaat te zijn van een gestructureerde wetenschappelijke evaluatie van alle beschikbare farmacologische en toxicologische gegevens, met inbegrip van zowel niet-klinische als klinische gegevens.

Afwijking van de in deze richtsnoeren uiteengezette aanpak om dergelijke veilige drempelwaarden af te leiden, kan worden aanvaard indien dit naar behoren wordt gemotiveerd.

1. Inleiding (achtergrond)

Bij de fabricage van geneesmiddelen kan accidentele kruiscontaminatie het gevolg zijn van het ongecontroleerd vrijkomen van stof, gassen, dampen, aërosolen, genetisch materiaal of organismen van actieve substanties, andere uitgangsmaterialen en andere producten die gelijktijdig worden verwerkt, evenals van residuen op apparatuur en bedrijfskleding. Vanwege het vermeende risico dienden bepaalde klassen geneesmiddelen vroeger te worden gefabriceerd in speciale of afzonderlijke, op zichzelf staande faciliteiten, waaronder "bepaalde antibiotica, bepaalde hormonen, bepaalde cytotoxica en bepaalde zeer werkzame geneesmiddelen". Tot nu toe zijn er geen officiële richtsnoeren beschikbaar om fabrikanten te helpen bij het maken van een onderscheid tussen afzonderlijke producten binnen deze gespecificeerde klassen. De hoofdstukken 3 en 5 van de GMP-richtsnoeren zijn herzien om een wetenschappelijke en risico-gebaseerde benadering te bevorderen en verwijzen naar een "toxicologische evaluatie" voor het vaststellen van drempelwaarden voor risico-identificatie.

Reiniging is een risico-beperkende maatregel en limieten voor overdracht voor reinigingsvalidatiestudies worden veel gebruikt in de farmaceutische industrie. Voor de vaststelling van deze limieten wordt op verschillende manieren te werk gegaan, waarbij vaak geen rekening wordt gehouden met de beschikbare farmacologische en toxicologische gegevens. Daarom is een meer wetenschappelijke aanpak per geval gerechtvaardigd voor de identificatie van risico's, en ter ondersteuning van maatregelen ter beperking van risico's voor alle klassen farmaceutische stoffen.

Het doel van deze richtsnoeren is een aanpak aan te bevelen om de farmacologische en toxicologische gegevens van afzonderlijke actieve substanties te onderzoeken en te evalueren en zo de bepaling van de in de GMP-richtsnoeren vermelde drempelwaarden mogelijk te maken. Deze niveaus kunnen worden gebruikt als een risico-identificatiemiddel en kunnen ook worden gebruikt om limieten voor overdracht te rechtvaardigen die bij reinigingsvalidatie

worden gebruikt. Hoewel actieve farmaceutische ingrediënten (API's) in de hoofdstukken 3 en 5 van de GMP-richtsnoeren niet aan de orde komen, kunnen de in deze richtsnoeren geschetste algemene uitgangspunten voor het afleiden van een drempelwaarde voor risico-identificatie waar nodig worden toegepast.

Afwijking van de in deze richtsnoeren uiteengezette hoofdaanpak om veilige drempelwaarden af te leiden, kan worden aanvaard indien dit naar behoren wordt gemotiveerd.

2. Toepassingsgebied

Dit richtsnoer is bedoeld om de veiligheid te garanderen van zowel menselijke patiënten als doeldieren die worden blootgesteld aan resterende actieve substanties via geneesmiddelen, evenals consumenten die mogelijk worden blootgesteld aan resterende actieve substanties in levensmiddelen van dierlijke oorsprong als gevolg van de behandeling van voedselproducerende dieren met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarin resterende actieve substanties aanwezig zijn.

Het doel van dit document is een aanpak aan te bevelen voor het afleiden van wetenschappelijk onderbouwde drempelwaarden voor individuele actieve substanties die dienen te worden toegepast voor risico-identificatie. In het richtsnoer wordt uiteengezet hoe de gegevens op basis waarvan de drempelwaarde wordt bepaald, dienen te worden gepresenteerd om te komen tot een duidelijke en harmonieuze aanpak voor de gehele farmaceutische industrie.

3. Wettelijke basis

Dit richtsnoer dient te worden gelezen in combinatie met:

- EudraLex - Deel 4 Richtsnoeren voor een goede manier van produceren (GMP), hoofdstukken 3 en 5.
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95, in combinatie met CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 en CPMP/QWP/8567/99).
- VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1).
- Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (EMA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02).

4. Bepaling van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten

4.1. Berekening van de dagelijks toegestane blootstelling (PDE)

De in dit document voorgestelde procedure voor de bepaling van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten voor een resterende actieve substantie is gebaseerd op de methode voor het vaststellen van de zogenaamde toelaatbare dagelijkse blootstelling (PDE), zoals beschreven in Appendix 3 van ICH Q3C (R4) "Impurities: Guideline for Residual Solvents" en Appendix 3 van VICH GL 18 over "Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)". De PDE is een stof-specifieke dosis die

waarschijnlijk geen schadelijk effect zal hebben indien een individu levenslang dagelijks aan deze of een kleinere dosis wordt blootgesteld.

De bepaling van de PDE omvat

- (i) de bepaling van de gevaren door alle relevante gegevens te bekijken,
- (ii) de bepaling van "kritische effecten",
- (iii) de bepaling van het NOAEL (no observed adverse effect level= niveau waarbij geen schadelijk effect wordt waargenomen) van de bevindingen die als kritische effecten worden beschouwd, en
- (iv) het gebruik van verscheidene correctiefactoren om rekening te houden met diverse onzekerheden. In Appendix 3 van de ICH Q3C- en VICH GL 18-richtsnoeren wordt de volgende vergelijking gegeven voor de afleiding van de PDE:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Gewichtscorrectie}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

Met betrekking tot de vaststelling van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten die in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kunnen worden aanvaard, zou het in principe mogelijk zijn de PDE-aanpak te gebruiken om voor verschillende diersoorten verschillende limieten vast te stellen. Dit zou echter zeer onpraktisch zijn. Het wordt dan ook als pragmatisch beschouwd dat PDE's dienen te worden afgeleid op basis van menselijke blootstelling. Vervolgens wordt op basis van de humane PDE berekend welk mate van contaminatie aanvaardbaar is, zelfs wanneer het product dat gecontamineerd zal worden een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is. Dit wordt beschouwd als een pragmatische aanpak en is in overeenstemming met de aanpak in VICH GL 18, waarin PDE's voor de mens worden gebruikt voor de berekening van limieten voor resterende oplosmiddelen die voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden toegepast.

Bij de bepaling van de limieten dient rekening gehouden te worden met de toe te dienen dosis, die wordt beïnvloed door het lichaamsgewicht van de te behandelen soort. Om dit te vergemakkelijken dient de PDE te worden berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht (d.w.z. met een gewichtscorrectie van 1) in plaats van op basis van een persoon.¹

Wanneer het geneesmiddel dat met een resterende actieve substantie gecontamineerd kan geraken, een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is dat aan voedselproducerende dieren wordt toegediend, dient bij de bepaling van de limiet voor overdracht rekening gehouden te worden met zowel de veiligheid van het doeldier als de veiligheid van de consument. Daarom dient op basis van de slechtst denkbare blootstellingsscenario's te worden aangetoond dat noch het doeldier waarvoor de stof bestemd is, noch de consument zullen worden blootgesteld aan een gehalte resterende actieve substantie dat hoger is dan de PDE.

Er kunnen ook alternatieven voor NOAEL worden gebruikt, zoals de referentiedosis.

Het gebruik van andere methoden om op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten te bepalen kan aanvaardbaar worden geacht, mits adequaat en wetenschappelijk gemotiveerd.

¹ Indien in de productinformatie voor het volgende te fabriceren geneesmiddel de dagelijkse dosis per patiënt en niet per mg/kg lichaamsgewicht wordt uitgedrukt, dient voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik een standaardlichaamsgewicht van 50 kg te worden gebruikt. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden de doses over het algemeen uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht. In de andere gevallen dient een standaardlichaamsgewicht van 1 kg te worden aangenomen, aangezien dit de ondergrens van het lichaamsgewicht van dieren zou zijn.

Vereiste gegevens voor de vaststelling van gevaren

De vaststelling van gevaren houdt de kwalitatieve beoordeling in van de inherente eigenschap van een stof om schadelijke effecten te veroorzaken. Met het oog op de vaststelling van de gevaren, dienen alle beschikbare gegevens over mens en dier voor elke substantie te worden onderzocht. De gegevens voor de vaststelling van gevaren omvatten niet-klinische farmacodynamische gegevens, onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening, carcinogeniteitsonderzoek, in-vitro- en in-vivo-onderzoek naar genotoxiciteit, onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, en klinische gegevens (therapeutische en schadelijke effecten). De beschikbaarheid van gegevens voor een actieve substantie zal variëren naargelang het ontwikkelingsstadium en de indicatie. Als de gegevens onvolledig zijn, dienen de vastgestelde hiaten kritisch te worden beoordeeld met betrekking tot het effect dat dit zou kunnen hebben op het afleiden van een betrouwbare op gezondheid gebaseerde blootstellingslimiet.

Identificatie van kritische effecten

Tot de kritische effecten behoort de meest gevoelige indicator van een schadelijk effect in niet-klinisch toxiciteitsonderzoek, tenzij er duidelijk bewijs is (bijv. uit onderzoek naar mechanisme, farmacodynamische gegevens enz.) dat dergelijke vaststellingen niet relevant zijn voor mens en doeldier. Tot een kritisch effect behoren ook klinisch therapeutische en schadelijke effecten.

Vaststelling van NOAEL('s)

Voor alle vastgestelde kritische effecten dient een NOAEL te worden vastgesteld. Het NOAEL is de hoogste geteste dosis waarbij geen "kritisch" effect wordt waargenomen. Indien het kritische effect in verschillende dierproeven wordt waargenomen, dient voor de berekening van de PDE-waarde het NOAEL te worden gebruikt dat voorkomt bij de laagste dosis. Als er geen NOAEL wordt verkregen, kan het niveau van het laagste waargenomen nadelig effect (LOAEL) worden gebruikt. Een NOAEL op basis van klinische farmacodynamische effecten dient overeen te komen met de hoogste geteste dosis, die als therapeutisch niet afdoende wordt beschouwd.

Toepassing van correctiefactoren

De PDE wordt berekend door het NOAEL voor het kritische effect te delen door verschillende correctiefactoren (ook wel veiligheids-, onzekerheids-, beoordelings- of wijzigingsfactoren genoemd) om rekening te houden met verschillende onzekerheden en extrapolatie mogelijk te maken naar een betrouwbaar en robuust niveau zonder effect bij de mens of bij de populatie doeldieren. F1 tot en met F5 hebben betrekking op de volgende bronnen van onzekerheid:

- F1: Een factor (waarden tussen 2 en 12) voor extrapolatie tussen soorten
- F2: Een factor 10 om rekening te houden met variabiliteit tussen individuen
- F3: een factor 10 voor onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening van korte duur, d.w.z. minder dan vier weken
- F4: Een factor (1-10) die kan worden toegepast in gevallen van ernstige toxiciteit, bijvoorbeeld niet-genotoxische carcinogeniteit, neurotoxiciteit of teratogeniciteit

- F5: Een variabele factor die kan worden toegepast als het niveau voor doses zonder effect niet is vastgesteld. Wanneer alleen een LOEL beschikbaar is, kan een factor van maximaal 10 worden gebruikt, afhankelijk van de ernst van de toxiciteit.

Het gebruik van aanvullende wijzigingsfactoren om resterende onzekerheden te verwerken die niet door de bovengenoemde factoren worden gedekt, kan worden aanvaard op voorwaarde dat zij goed worden onderbouwd met literatuurgegevens en er een adequate uiteenzetting wordt gegeven ter ondersteuning van het gebruik ervan, bv. een gebrek aan gegevens over voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.4).

Zie Appendix 3 van de ICH Q3C (R4) en VICH GL 18-richtsnoeren voor meer informatie over de keuze van de correctiefactoren F1 en F4. Het gebruik en de keuze van correctiefactoren dient te worden gemotiveerd. Een beperking van het gebruik van F2 en mogelijk F5 kan aanvaardbaar zijn wanneer een PDE wordt afgeleid op basis van humane eindpunten. Afwijkingen van de standaardwaarden voor de hierboven vermelde correctiefactoren kunnen worden aanvaard, mits zij adequaat en wetenschappelijk onderbouwd zijn.

Selectie van definitieve PDE's

Indien verschillende kritische effecten zijn vastgesteld die tot de berekening van meer dan één PDE-waarde hebben geleid, dient met een passende motivering te worden bepaald welke PDE het meest geschikt is voor het reinigingsvalidatieproces. Gewoonlijk wordt standaard de laagste PDE-waarde gebruikt.

4.2. Gebruik van klinische gegevens

De vaststelling van een op gezondheid gebaseerde blootstellingslimiet is bedoeld om de veiligheid van de mens te waarborgen en derhalve worden klinische gegevens van goede kwaliteit voor de mens als zeer relevant beschouwd. Onbedoelde farmacodynamische effecten bij patiënten, veroorzaakt door het contamineren van actieve substanties, kunnen een gevaar vormen, zodat klinische farmacologische gegevens in aanmerking dienen te worden genomen bij het bepalen van het kritische effect. Er dient te worden nagegaan in hoeverre de actieve substantie in kwestie in verband is gebracht met kritische schadelijke effecten in de klinische setting.

Indien het meest kritische effect dat voor de bepaling van een op gezondheid gebaseerde blootstellingslimiet is vastgesteld, gebaseerd is op farmacologische en/of toxicologische effecten die bij mensen in plaats van bij dieren zijn waargenomen, kan het gebruik van de PDE-formule ongeschikt zijn en kan daartoe een stof-specifieke beoordeling van de klinische gegevens worden gebruikt.

4.3. Extrapolatie naar andere toedieningswegen

Hoewel de afgeleide PDE-waarde voor een actieve substantie (contaminant) over het algemeen gebaseerd is op studies waarbij de beoogde klinische toedieningsweg wordt toegepast, kan een andere toedieningsweg worden toegepast voor de actieve substantie die of het geneesmiddel dat vervolgens in de gedeelde faciliteit wordt geproduceerd. Verandering van de toedieningsweg kan de biologische beschikbaarheid veranderen; daarom dienen correctiefactoren voor extrapolatie van toedieningsweg naar toedieningsweg te worden toegepast indien er duidelijke verschillen (bv. > 40 %) in de biologische beschikbaarheid van

specifieke toedieningswegen zijn. Aangezien de biologische beschikbaarheid van soort tot soort kan verschillen, dienen de correctiefactoren voor extrapolatie van toedieningsweg naar toedieningsweg bij voorkeur worden gebaseerd op menselijke gegevens of, in het geval van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, het desbetreffende doeldier.

Indien voor andere toedieningswegen geen gegevens over de biologische beschikbaarheid voor mensen of doeldieren beschikbaar zijn en te verwachten valt dat de verandering in toedieningsweg kan leiden tot een toename van de systemische blootstelling van de contaminant (bv. via orale toediening of inhalatie), kan een conservatieve extrapolatie worden uitgevoerd door aan te nemen dat de contaminant voor 100 % biologisch beschikbaar is. In het geval van extrapolatie van orale toediening naar inhalatie kan bijvoorbeeld de op basis van orale gegevens afgeleide PDE worden gecorrigeerd door vermenigvuldiging met de volgende correctiefactor:

Correctiefactor (orale toediening naar inhalatie): % orale absorptie/100 % inhaleerbare absorptie.

Indien voor andere toedieningswegen geen gegevens over de biologische beschikbaarheid voor mensen en doeldieren beschikbaar zijn en te verwachten valt dat de systemische blootstelling aan de contaminant via de voor de gecontamineerde actieve substantie of het gecontamineerd geneesmiddel toegepaste toedieningsweg lager zal zijn, hoeft geen correctiefactor te worden toegepast bij de berekening van de PDE. Er wordt verwacht dat de extrapolatie van toedieningsweg naar toedieningsweg van geval tot geval zal worden uitgevoerd.

5. Specifieke overwegingen

5.1. Actieve substanties met een genotoxisch potentieel

Voor genotoxische actieve substanties waarvoor geen waarneembare drempelwaarde bestaat, wordt ervan uitgegaan dat elk blootstellingsniveau een risico inhoudt. In het EMA-richtsnoer inzake de limieten voor genotoxische onzuiverheden is echter een vooraf bepaald aanvaardbaar risiconiveau voor niet aan drempelwaarden gerelateerde genotoxische stoffen vastgesteld in de vorm van de drempelwaarde van toxicologisch belang (Threshold of Toxicological Concern, TTC) van 1,5 µg/persoon/dag. De TTC vertegenwoordigt het blootstellingsniveau aan genotoxische onzuiverheid die geassocieerd wordt met een theoretisch kankerrisico van 1 extra kanker in 100.000 patiënten bij levenslange blootstelling. Aangezien de duur van de blootstelling aan resterende actieve substanties veel beperkter zal zijn (bijvoorbeeld omdat in de praktijk kan worden verwacht dat het gehalte aan overdracht van resterende actieve substanties per batch zal afnemen), zouden de limieten op basis van een maximumblootstelling aan 1,5 µg/persoon/dag in dit geval niet hoger liggen dan een theoretisch overmatig risico op kanker van 1×10^{-6} . In het geval van resterende actieve substanties zonder drempelwaarde kan derhalve een limietdosis van 1,5 µg/persoon/dag worden toegepast.

Wanneer het product dat met een resterende actieve substantie kan worden gecontamineerd een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is, dient dezelfde TTC te worden gebruikt, maar uitgedrukt als "per kg lichaamsgewicht" (d.w.z. de TTC is 0,03 µg/kg

lichaamsgewicht/dag). Wanneer het gecontamineerde product bestemd is om aan voedselproducerende dieren te worden toegediend, dient bij de bepaling van de overdrachtsslimiet rekening gehouden te worden met zowel de veiligheid van de doeldieren als de veiligheid van de consument. Daarom dient op basis van de slechtst denkbare blootstellingsscenario's te worden aangetoond dat noch het dier waarvoor de stof bestemd is, noch de consument zullen worden blootgesteld aan een restgehalte aan actieve substanties dat hoger is dan de TTC.

Voor genotoxische actieve substanties waarvoor voldoende gegevens over de carcinogeniteit beschikbaar zijn, dienen in plaats van de op TTC gebaseerde aanpak van de aanvaardbare inname, substantie-specifieke risicobeoordelingen voor de afleiding van aanvaardbare innameniveaus te worden uitgevoerd.

Voor genotoxische farmaceutische stoffen waarvoor voldoende bewijs is dat er sprake is van een drempel-gerelateerd mechanisme, kunnen met behulp van de PDE-aanpak veilige blootstellingsniveaus zonder merkbaar risico van genotoxiciteit worden vastgesteld.

5.2. Actieve substanties met een sterk sensibiliserend potentieel

Geneesmiddelen kunnen immuungemedieerde overgevoeligheidsreacties bij gevoelige personen induceren. De waargenomen reacties kunnen variëren van milde gevallen van contactsensibilisatie tot potentieel dodelijke anafylactische reacties.

Zoals in Hoofdstuk 3, punt 3.6, van het GMP-richtsnoer is uiteengezet, zijn toegewezen faciliteiten vereist voor de fabricage van actieve substanties en geneesmiddelen met een sterk sensibiliserend potentieel waarvoor wetenschappelijke gegevens geen aanvaardbaar blootstellingsniveau onderbouwen of waarvoor het risico dat verbonden is aan de hantering van het product in de faciliteit niet op afdoende wijze kan worden beheerst door organisatorische of technische maatregelen. Bij de indeling van een actieve substantie of een geneesmiddel met een sterk sensibiliserend potentieel dient te worden nagegaan of de stof met een hoge frequentie een sensibiliserend effect bij de mens heeft, dan wel of op basis van gegevens van dieren of andere gevalideerde tests een sterke sensibilisatie bij de mens kan optreden. De ernst van deze reacties dient eveneens in overweging te worden genomen en worden opgenomen in een bewijskrachtsbeoordeling.

5.3. Therapeutische macromoleculen en peptiden

Van therapeutische macromoleculen en peptiden is bekend dat ze afbreken en denatureren wanneer ze worden blootgesteld aan extreme pH-waarden en/of hitte, en ze kunnen farmacologisch inactief worden. Het reinigen van biofarmaceutische fabricageapparatuur vindt gewoonlijk plaats onder omstandigheden die oppervlakken van apparatuur blootstellen aan extreme pH-waarden en/of hitte, wat zou leiden tot de afbraak en inactivering van op eiwitten gebaseerde producten. In het licht hiervan is het mogelijk dat de bepaling van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten aan de hand van PDE-limieten van het actieve en intacte product niet nodig is.

Indien er andere mogelijkheden tot kruiscontaminatie bestaan, dienen de risico's geval per geval te worden bekeken.

5.4. Gebrek aan gegevens over de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren

Om de bescherming van alle populaties te garanderen, dient de aanwezigheid van een resterende actieve substantie te worden beperkt tot een niveau waarbij geen risico bestaat voor de effecten op de reproductie- en ontwikkelingsparameters. In de vroege ontwikkelingsfasen is het echter mogelijk dat er nog geen niet-klinische gegevens zijn verkregen om te beoordelen in hoeverre de nieuwe actieve substantie reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit kan veroorzaken. Er kunnen ook hiaten in de wetenschappelijke kennis bestaan voor toegelaten geneesmiddelen, bijvoorbeeld de mogelijkheid dat een specifiek op mannen gericht geneesmiddel schadelijke gevolgen heeft voor de embryo-foetale ontwikkeling. In deze gevallen mag het NOAEL van een sub-chronisch/chronisch onderzoek bij de berekening van een PDE worden gebruikt, met toepassing van een aanvullende correctiefactor (bv. 10), mits dit afdoende wordt gemotiveerd. Wanneer passende gegevens van onderzoek naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit van verwante substanties beschikbaar zijn, kan een klasse-specifiek profiel worden gebruikt voor de vaststelling van de gevaren van de niet-geteste contaminant door toepassing van een "read across"-aanpak.

5.5. Geneesmiddelen voor onderzoek

Voor de vroege ontwikkeling (fase I/II) van geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's) kan het moeilijk zijn om de PDE's te ramen op basis van hun beperkte gegevensreeksen. Indien dit duidelijk het geval is, kan een alternatieve aanpak met indeling in specifieke standaardwaardecategorieën, bv. op basis van de verwachte lage/hoge farmacologische werkzaamheid, de lage/hoge toxiciteit, de genotoxiciteit/carcinogeniteit, vergelijkbaar met de gedifferentieerde toxicologische drempelwaarde voorgesteld door Kroes et al. (2004), Munro et al. (2008), en Dolan et al. (2005)², worden overwogen om de op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten van af te leiden, indien voldoende gemotiveerd. Aangezien de meeste standaardlimieten zijn vastgesteld voor chronische blootstellingsduur, kan een hogere limiet gerechtvaardigd zijn als een geneesmiddel apparaatuur deelt met een ander dat bedoeld is voor kortlopende klinische proeven (Bercu en Dolan, 2013)³.

Wanneer er meer farmacologische en toxicologische gegevens beschikbaar zijn, dienen de product-specifieke limieten voor substanties op de hierboven beschreven wijze te worden berekend voor de bepaling van op gezondheid gebaseerde blootstellingslimieten.

² Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

³ Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

6. Verslaglegging over de strategie voor de bepaling van de PDE

De identificatie van een "kritisch effect" bij de bepaling van een PDE als bedoeld in paragraaf 4 dient gebaseerd te zijn op een uitgebreid literatuuronderzoek, met inbegrip zowel van handboeken en monografieën als opzoekingen in elektronische wetenschappelijke databanken. De zoekstrategie en de resultaten van de zoekopdracht dienen duidelijk te worden gedocumenteerd. Na een beoordeling door deskundigen dient het bedrijf een uiteenzetting te geven van de kritische eindpunten die aanleiding geven tot bezorgdheid en de redenen voor de keuze van de eindpunten en de dosis die bij de afleiding van de PDE zullen worden gebruikt. De cruciale studies bij dieren en mensen die voor de afleiding van de PDE zijn gebruikt, dienen te verwijzen naar de oorspronkelijke referentie en hun kwaliteit dient te worden getoetst (opzet van het onderzoek, beschrijving van de bevindingen, nauwkeurigheid van het verslag enz). De strategie voor de bepaling van de PDE dient een duidelijke motivering te bevatten met betrekking tot de correctiefactoren die bij de afleiding van de PDE's zijn toegepast.

Om de GMP-inspecteurs een overzicht te geven, dient de beginpagina van elk opgesteld strategiedocument voor de bepaling van de PDE's een samenvatting te zijn van het beoordelingsproces (zie de bijlage voor een modelvoorbeeld).

7. Toepassing

Deze richtsnoeren zijn ontwikkeld als een risico-identificatie-instrument om de toepassing te vergemakkelijken van een wetenschappelijke en risico-gebaseerde aanpak van de fabricage van geneesmiddelen met gebruikmaking van gedeelde fabricagefaciliteiten overeenkomstig de Hoofdstukken 3 en 5 van de GMP-richtsnoeren. Om de fabrikanten in staat te stellen zich dienovereenkomstig aan te passen, zal de datum van inwerkingtreding als volgt geleidelijk worden ingevoerd:

Voor geneesmiddelen die voor het eerst in gedeelde fabricagefaciliteiten worden geïntroduceerd: 6 maanden na publicatie van deze richtlijn.

Voor geneesmiddelen die reeds in gedeelde fabricagefaciliteiten worden geproduceerd, dienen de richtsnoeren in acht worden te genomen, of dienen de bestaande regelingen wetenschappelijk gerechtvaardigd te zijn:

- 1 jaar na publicatie van het richtsnoer voor fabrikanten van producten voor menselijk gebruik, inclusief fabrikanten van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik die gedeelde fabricagefaciliteiten gebruiken.
- 2 jaar na publicatie van het richtsnoer voor fabrikanten die uitsluitend producten voor diergeneeskundig gebruik produceren.

8. Definities

F:	Correctiefactor
GMP:	Goede manier van produceren
ICH:	International Conference on Harmonisation
LOAEL:	laagste niveau waarbij schadelijke effecten worden waargenomen
PDE:	dagelijkse toegestane blootstelling (Permitted Daily Exposure/ADE Allowable Daily Exposure ⁴)
NOAEL:	niveau waarbij geen schadelijke effecten worden waargenomen
TTC:	drempelwaarde van toxicologisch belang
VICH:	Veterinary International Conference on Harmonisation

Referenties:

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

⁴ PDE en ADE zijn synoniemen.

Bijlage

Strategie voor de bepaling van de PDE

Bedrijfsnaam

Bedrijfsadres

Naam en handtekening deskundige

datum

Herzieningsdatum van de beoordeling

Chemische naam/namen

vastgestelde gevaren

	JA	NEE	ONBEKEND
Genotoxische stof	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reproductie- en ontwikkelings- toxische stof	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carcinogeen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sterk sensibiliserend potentieel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Basis voor de PDE

Motivering voor de selectie van "belangrijkste" kritische effect gebruikt voor definitieve PDE-berekening, NOAEL en toegepaste correctiefactoren waarop de PDE is gebaseerd

Referentie(s)

Gebruikte publicatie(s) om het kritische effect en de dosis vast te stellen

Samenvatting van het CV van de deskundige