PDE
Mise en œuvre

GT pratiques industrielles
17 juin 2022

PDE : contexte règlementaire

En vue d'éviter les contaminations croisées : BPF 3.6

- « La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication... En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et/ou les équipements pour les opérations de fabrication en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments ». (Voir également BPF chapitre 5 points 5.17 à 5.22).

Mise en place de mesures techniques et organisationnelles : BPF 5.21

- Locaux dédiés ;
- Prise en comptes des risques identifiés en cas de locaux non dédiés ;
- Nettoyage des pièces, équipements et locaux non- dédiés.

PDE : contexte règlementaire

- **La stratégie de maitrise et la validation sur lesquelles s'appuient ces mesures doit se baser sur une approche toxicologique :**
  - BPF Annexe 15 point 10.6. Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique.
  - Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012).

PDE : utilités?

- **Définition** : « Permitted Daily Exposure Limit » ou dose quotidienne d'exposition sans effet toxique d'un principe actif.

- **Unité :** exprimée en µg/j

- **Source** : évaluée par des experts toxicologues / pharmacologues

- **Objectif :**
  - Evaluer la toxicité des principes actifs : plus la valeur est faible, plus la toxicité est avérée.

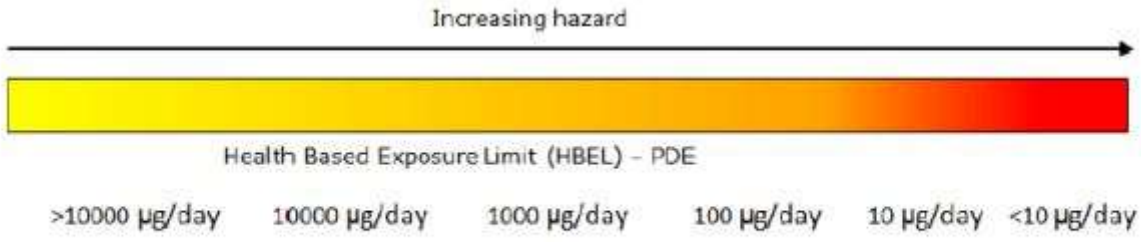

Diagram developed from an original concept published by ISPE. Source: ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017.

PDE : utilités?

- **Considérer le risque associé avec la PDE**
  - Etablir les risques associés
  - Nécessité de dédier les locaux ?
  - Nécessité de dédier les équipements ?
- **Déterminer les limites acceptables de résidus de principe actif dans le cadre de la gestion de nettoyage des équipements et des locaux:**
  - Le MACO doit considérer la PDE ;
  - Le MACO retenu sera le plus faible en comparaison des données historiques ;
  - Déterminer la limite résiduelle maximale pour les locaux en fonction du risque

NB : le calcul de MACO à partir de la LD50 n'est plus acceptable.

PDE : constats de l'inspection

- **Incohérence dans la détermination des PDE**
  - Qualification de l'expert
  - Absence de PDE
  - Mauvais renseignement des PDE dans les EDL
- **Locaux non dédiés pour des PDE très basses (< à 1 µg/j par exemple)**
  - Absence de gestion du risque et de justification en cas de locaux non dédiés
  - Coexistences de produits avec des PDE de valeurs très différentes (facteur 1000 par exemple)
  - Prise en compte uniquement de l'exposition au personnel
  - Prise en compte uniquement des équipements
  - Absence de maitrise du risque de transfert dû aux locaux (surface sans contact direct produit et l'air des zones concernées)

PDE : les attentes

- **Tout établissement fabricant doit connaitre les valeurs de PDE pour chacun des principes actifs mis en œuvre :**
  - Cette valeur peut différer et doit être connue pour chaque voie d'administration (orale, injectable) ;
  - Ces valeurs doivent être déclarées chaque année dans l'état des lieux de l'établissement (Fiche C annexe 9_4.1.1). Respect du format Excel

- **La stratégie de gestion du risque de contamination croisée de tout établissement fabricant doit considérer ces valeurs de PDE** (locaux / équipements/pièces dédiés ; détermination des limites résiduelles dans le cadre de la validation de nettoyage si nécessaire, que ce soit pour les équipements ou les locaux).