



# EVALUATION DE L'ECOTOXICITE DANS LE CADRE DE L'AMM

# BASES RÉGLEMENTAIRES

RÈGLEMENT (UE) 2019/6 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 11 décembre 2018

25) Une évaluation des risques pour l'environnement devrait être obligatoire pour toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché et devrait se dérouler en deux phases. Dans la première phase, l'ampleur de l'exposition de l'environnement au produit, à ses substances actives et autres composants devrait être estimée, puis, dans la deuxième phase, les effets des résidus pharmacologiquement actifs devraient être évalués.

Mais pour les génériques

Art 18

7- Une autorité compétente ou l'Agence peut, le cas échéant, exiger du demandeur qu'il fournisse les données de sécurité concernant les risques potentiels que le médicament vétérinaire générique ferait courir à l'environnement lorsque l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire de référence a été octroyée avant le **1<sup>er</sup> octobre 2005**.

nouveau

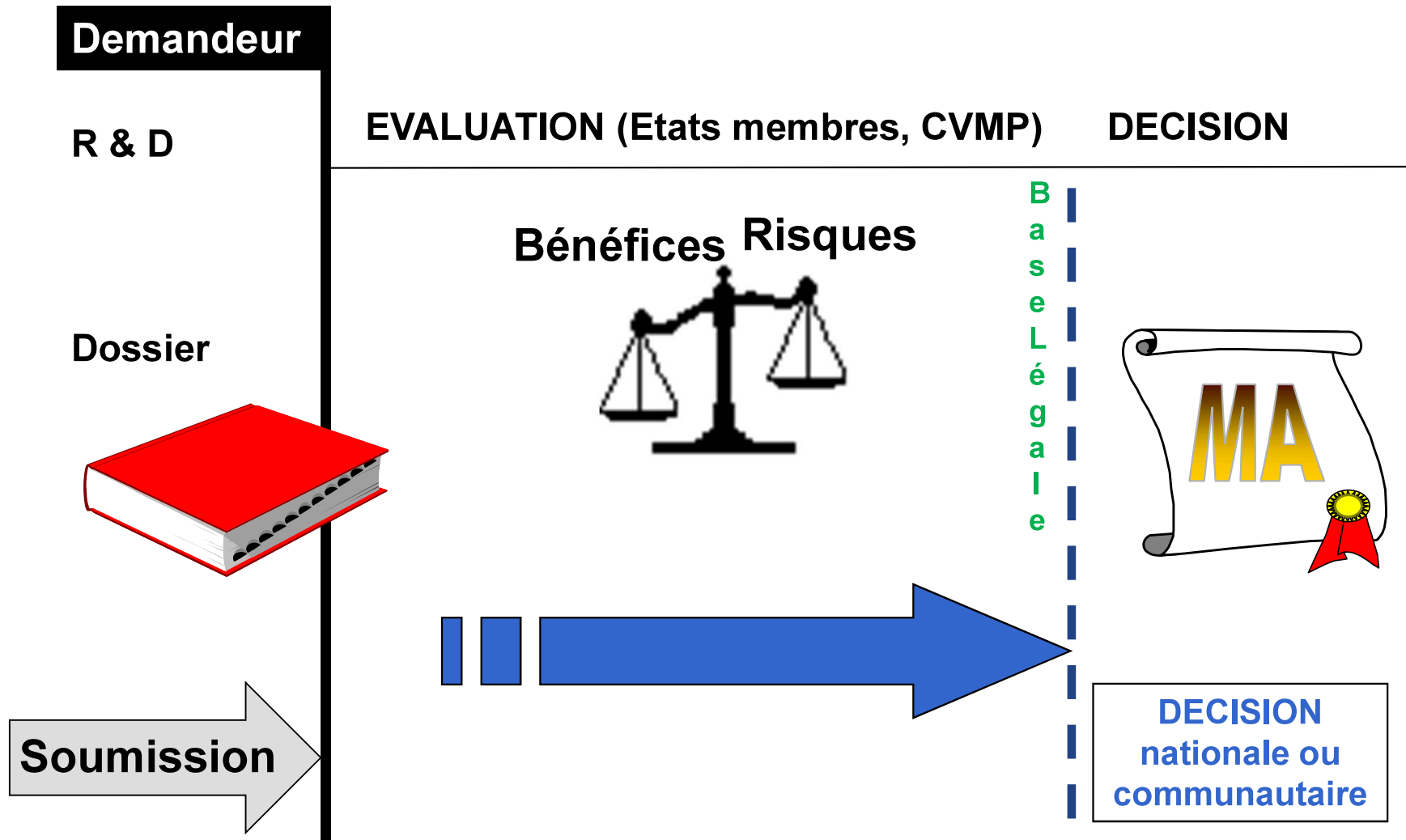
## BASES RÉGLEMENTAIRES

### RÈGLEMENT (UE) 2019/6

Une autorisation de mise sur le marché **est refusée** si l'une des conditions suivantes est remplie:

- a) la demande n'est pas conforme au présent chapitre;
- b) le rapport bénéfice-risque du médicament vétérinaire est négatif;
- c) le demandeur n'a pas fourni suffisamment d'informations relatives à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité du médicament vétérinaire;
- d) le médicament vétérinaire est un médicament vétérinaire antimicrobien présenté pour être utilisé en tant que promoteur de performance en vue d'accélérer la croissance ou d'augmenter le rendement des animaux traités;
- e) le temps d'attente proposé est insuffisant pour que la sécurité des denrées alimentaires soit assurée ou n'est pas justifié de façon suffisante;
- f) le risque pour la santé publique en cas de développement de résistance aux antimicrobiens ou de résistance aux antiparasitaires l'emporte sur les bénéfices apportés par le médicament vétérinaire à la santé animale;
- g) le demandeur n'a pas suffisamment prouvé l'efficacité sur les espèces cibles;
- h) la composition qualitative ou quantitative du médicament vétérinaire n'est pas conforme à celle qui figure dans la demande;
- i) **les risques pour la santé publique ou animale ou pour l'environnement** ne sont pas suffisamment pris en compte; ou
- j) la substance active contenue dans le médicament vétérinaire répond aux critères pour être considérées comme **persistantes, bioaccumulables et toxiques** ou **très persistantes et très bioaccumulables**, et le médicament vétérinaire est destiné à être utilisé chez les animaux producteurs d'aliments, à moins qu'il ne soit prouvé que la substance active est indispensable pour prévenir ou combattre un risque grave pour la santé animale.

# SCHEMA GENERAL DU PROCESSUS D'AUTORISATION

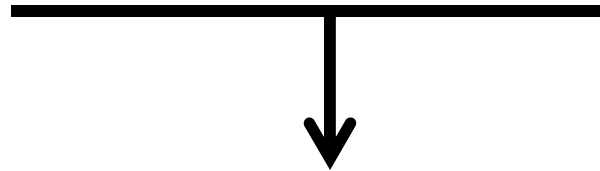


# L'évaluation des risques

## Principe



**Identification  
et caractérisation des  
dangers  
(VTR)**

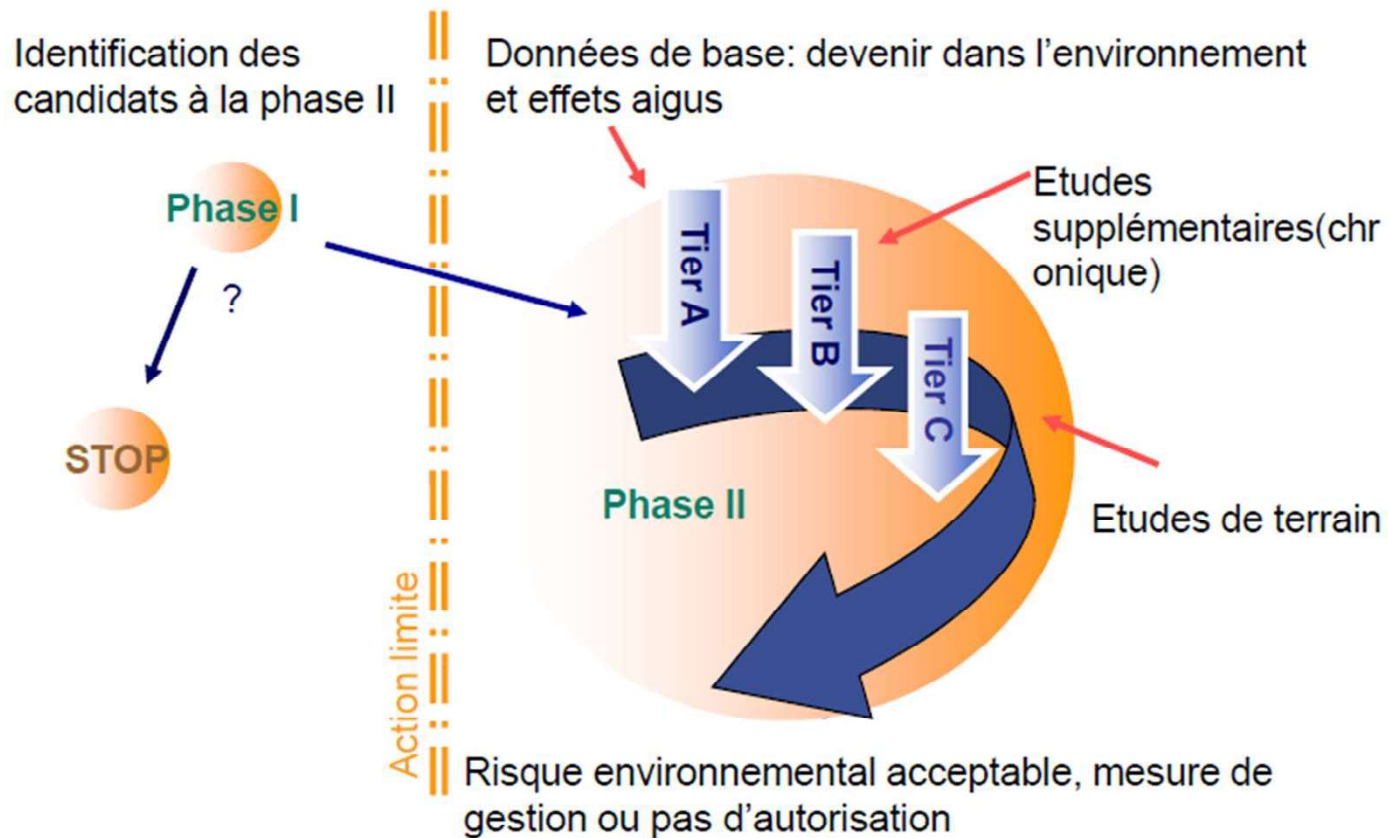


**Exposition**

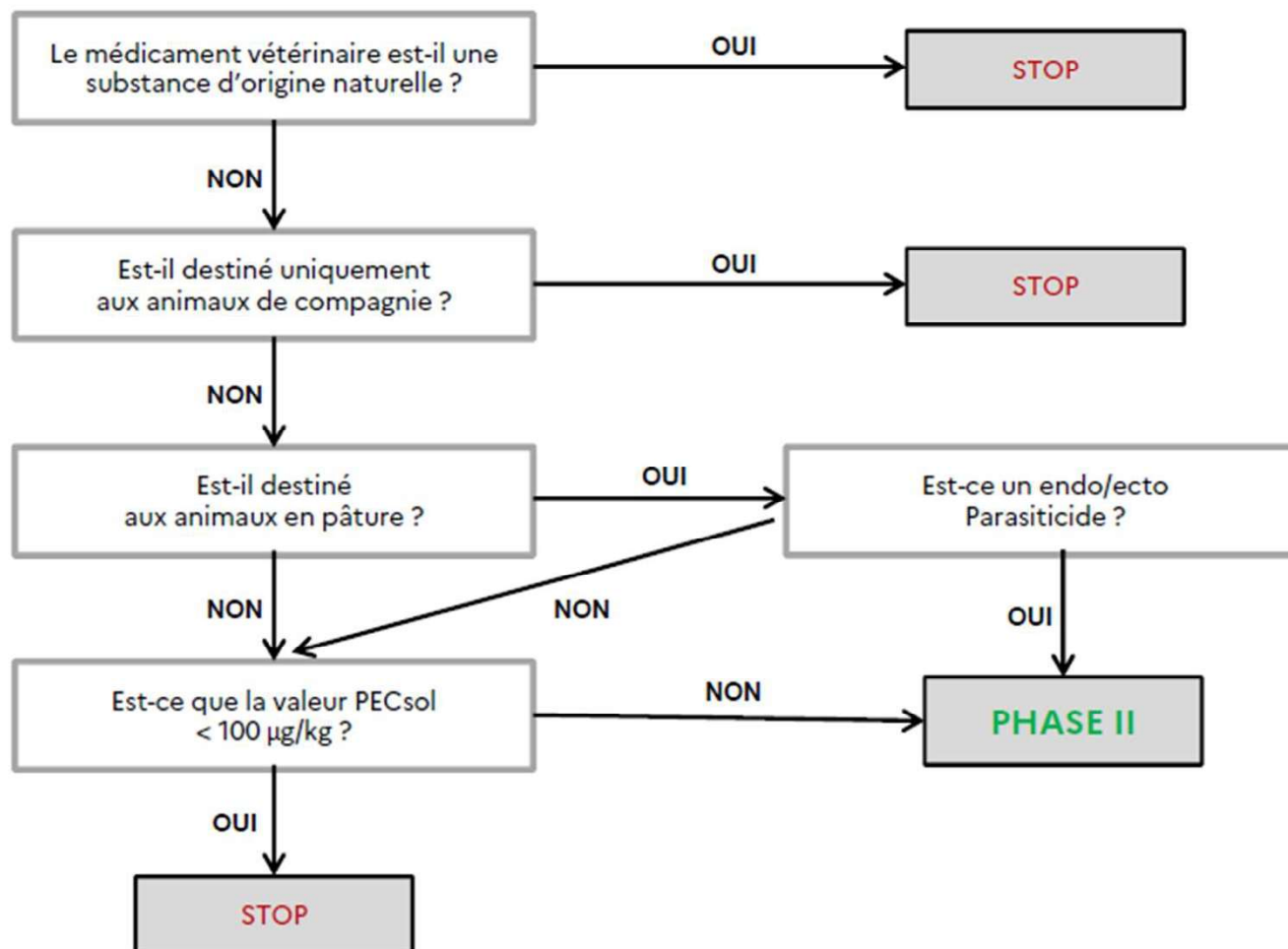


**Caractérisation des risques, gestion des risques  
et communication sur les risques**

## L'APPROCHE VICH : DEUX PHASES

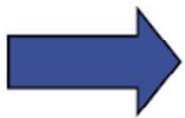


## Version simplifiée de l'arbre décisionnel de la phase I, VICH GL6



## PRODUITS EXEMPTES DE PHASE II

- Substances naturelles
- Animaux de compagnie
- Traitements individuels
- Espèces mineures (si PEC < PEC de l'espèce majeure)
- Métabolisme très intense (parent et métabolites < 5 %)



Les concentrations attendues sont faibles, conduisant à une faible exposition de l'environnement



## Produits qui vont **directement en phase II**

**Ecto/endoparasitaire** pour animaux sur pâture

Médicaments pour poissons

## PHASE I (Guideline VICH GL6)

Estimation de l'exposition, et non du risque

Calcul de la PECsol  
(Predicted Environmental Concentration)

La PHASE I = au maximum un calcul (Technical Guide Document ; scénarios européens)

## PHASE I (Guideline VICH GL6)

CALCUL de la PEC: En phase I, la PEC est calculée en se basant sur le scénario le plus défavorable (PECmax).

- ➔ Concept des résidus totaux
- Pas de métabolisme
- Pas de biodégradation

## PHASE I, valeur limite

La valeur limite est fixée à **100 µg/kg de sol**

Si  $PEC_{sol} > 100 \mu\text{g/kg}$  alors on entre dans la phase II, Tier A

Valeur limite arbitraire  $\bar{\quad}$ ; établie sur un petit nombre de principes actifs anciens

## ANIMAUX ELEVAGE EN BATIMENT

$$PEC_{soil} = \left( \frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$



**$PEC_{soil}$  = predicted environmental concentration in soil [ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ]**

D = daily dose of active [ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]

Ad = number of days treatment [d]

BW = animal bodyweight [ $\text{kg} \cdot \text{animal}^{-1}$ ]

P = animal turnover per place per year [ $\text{place}^{-1} \cdot \text{year}^{-1}$ ]

170 = EU nitrogen spreading limit [ $\text{kg N} \cdot \text{ha}^{-1}$ ]

Fh = fraction of herd treated [between 0 and 1]

1500 = bulk density of dry soil [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]

10000 = area of 1 hectare [ $\text{m}^2 \cdot \text{ha}^{-1}$ ]

0.05 = depth of penetration into soil [m]

Ny = nitrogen produced per place per year [ $\text{kg} \cdot \text{N} \cdot \text{place}^{-1} \cdot \text{year}^{-1}$ ]

H = housing factor either 1 or 0.5

1000 = conversion factor [ $1000 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$ ]

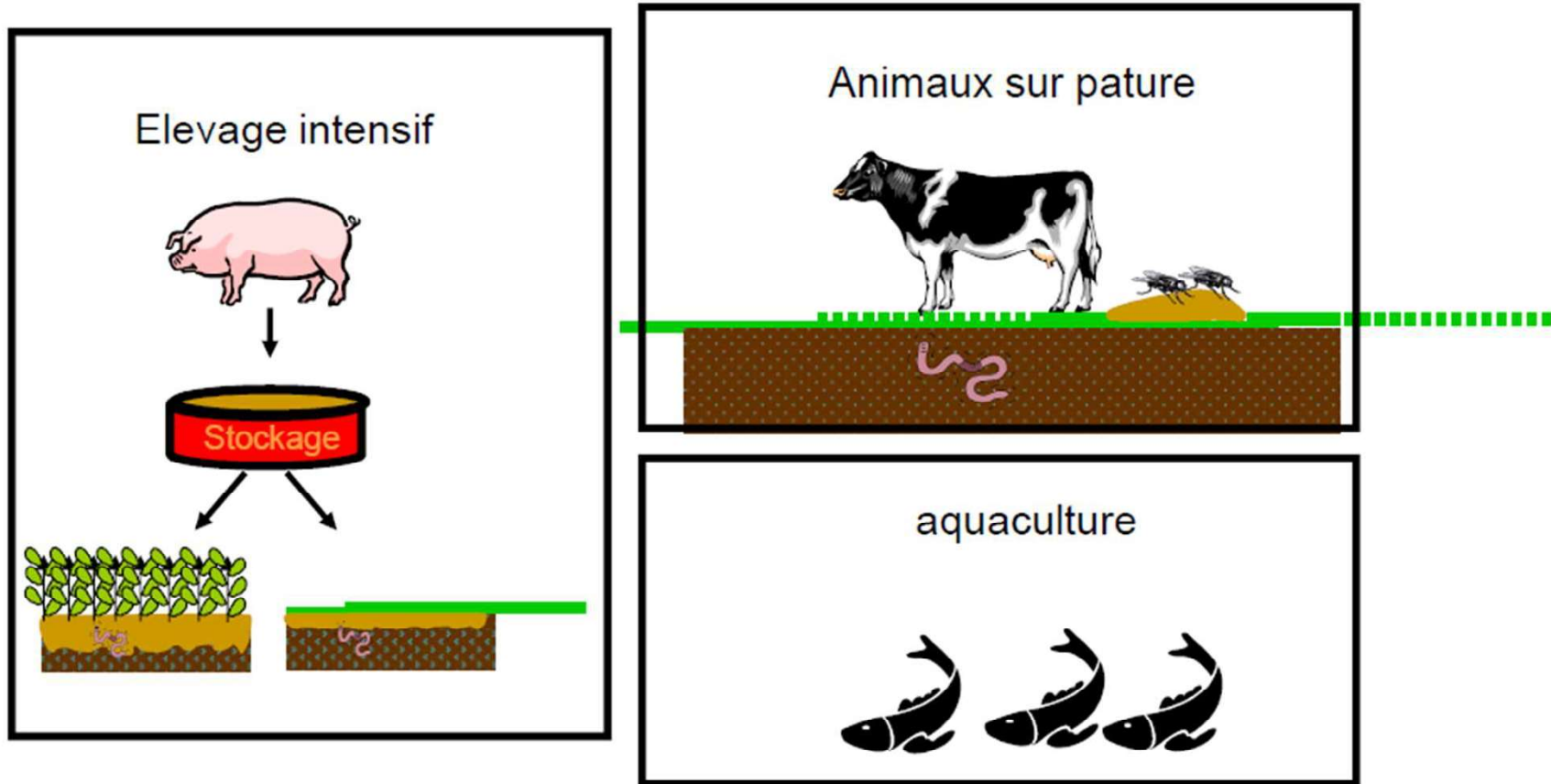
## EXEMPLE PEC<sub>soil</sub>

Un antiparasitaire 10 mg/kg/j pendant 2 jours

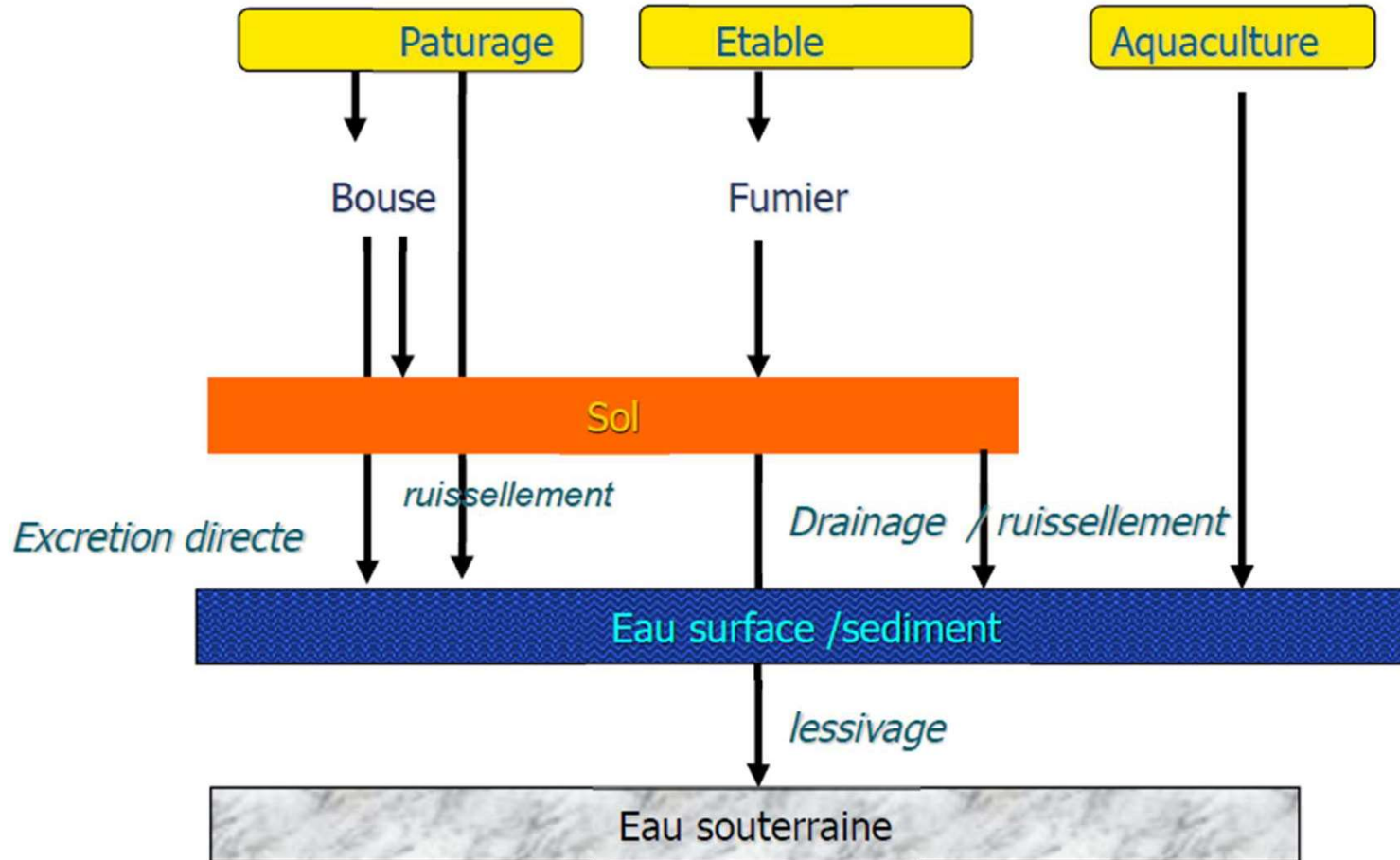
	Veaux de boucherie	Vaches laitières	Porcelets sevrés	Porcs à l'engraissement
P	1,8	1	6.9	3
PEC <sub>soil</sub> (µg/kg)	114	64	174	118

$$PEC_{soil} = \left( \frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

### 3 BRANCHES IDENTIFIÉES POUR PHASE II



# VOIES D'EXPOSITION





## PHASE II, Tier A: données requises

- Calcul exposition (sol, eau souterraine, eau de surface, et bouse pour animaux au pâturage)
- Etudes physico-chimiques
- Etudes sur le devenir de la molécule dans l'environnement,
- Etudes des effets de la molécule,

# ESTIMATION DE L'EXPOSITION



$PEC_{\text{sol}}$



$PEC_{\text{bouse}}$



$PEC_{\text{eaux}}$

## PHASE II, Tier A: données physico-chimiques

Hydrosolubilité	OECD 105
Constante de dissociation	OECD 112
Spectre d'absorption UV-Visible	OECD 101
Température de fusion	OECD 102
Pression de vapeur	OECD 104
Coef. de partage octanol/eau	OECD 107 or 177

## PHASE II, Tier A: devenir de la molécule

Adsorption/desorption dans le sol	OECD 106
Dégradation dans le sol	OECD 307
Dégradation dans l'eau	OECD 308

## PHASE II ; Etudes des effets de la molécule

### Principes de base des tests toxicité

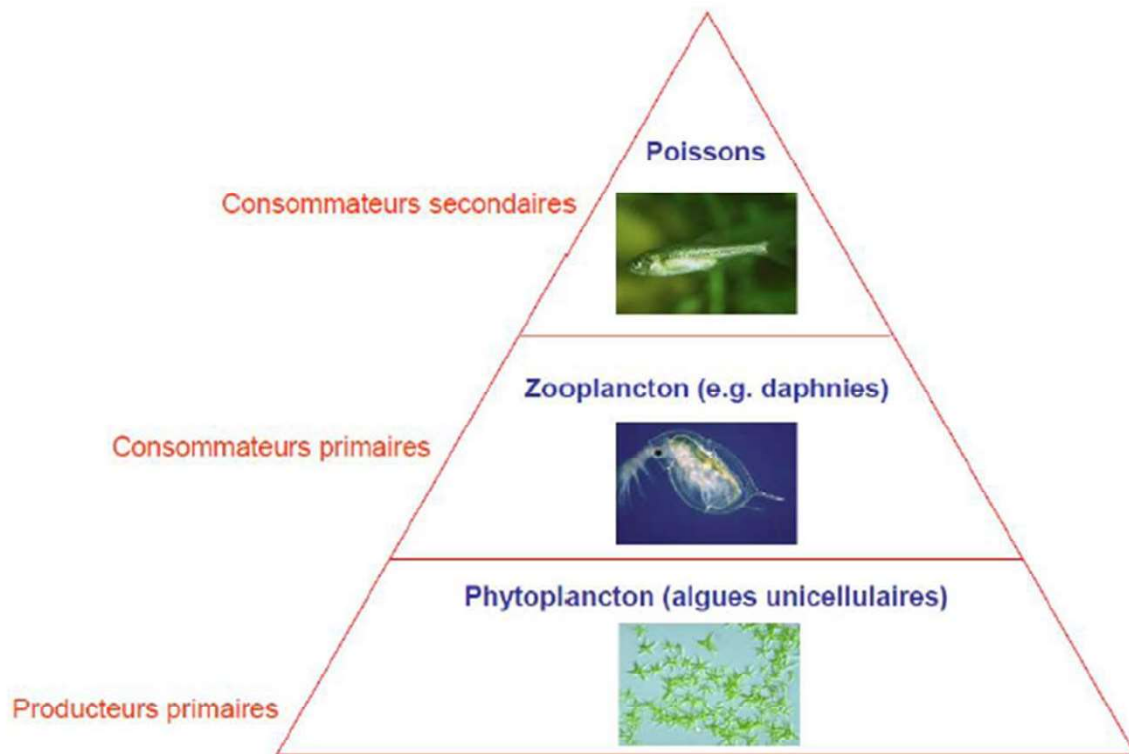
Procédure expérimentale utilisant des organismes vivants pour déterminer la toxicité d'une substance en mesurant l'intensité d'une réponse biologique (NOEC, EC<sub>50</sub>, LC<sub>50</sub>, ...)

Toxicité aiguë / toxicité chronique

Essais standardisés (lignes directrices OCDE, ISO,...)

## PHASE II : Etudes des effets de la molécule

**Au moins 3 niveaux trophiques doivent être testés**



## PNEC au Tier A

Eau de surface	Critères	Facteurs de sécurité	Guideline
Algues (72h)	EC50	100	OCDE 201
Invertébrés (48h)	EC50	1000	OCDE 202
Poisson (96h)	LC50	1000	OCDE 203
Sol			
Ver de terre (chronique)	NOEC	10	OCDE 202/222
Plantes (6 espèces)	EC50	100	OCDE 208
Micro-organismes (28 jours)	< 25 % du contrôle		OCDE 216
Bouse (animaux au pâturage)			
Larves de mouches	EC50	100	Demander avis réglementaire
Larves de bousiers	EC50	100	Demander avis réglementaire

## Phase II : calcul de la PNEC

La *Predicted No Effect Concentration (PNEC)* est déterminée à partir de données expérimentales ( $EC_{50}$ , NOEC)

**PNEC** obtenue en divisant la valeur expérimentale retenue par un facteur de sécurité

- Variation entre espèces (x10)
- Extrapolation du laboratoire au champ (x10)
- Extrapolation aigue -> chronique (x10)





## Phase II, Tier A: caractérisation du risque

calcul du quotient de risque :  $RQ = PEC/PNEC$

$RQ < 1$   $\longleftrightarrow$  risque acceptable, évaluation terminée

$RQ > 1$   $\longleftrightarrow$  risque potentiellement inacceptable,  
études complémentaires et/ou affinage de la PEC



Tier B

## PHASE II : Affinage de la PEC

Métabolisme  
Dégradation –  
lisier & sol



PEC<sub>sol</sub>

Métabolisme  
Cinétique  
d'élimination



PEC<sub>bouse</sub>

Métamodél  
Focus



PEC<sub>eaux</sub>

## PNEC au Tier B

Eau de surface	critères		Facteur de sécurité
Algues (72h)	NOEC		10
Invertébrés (21 jours)			
Poissons (28 jours)			
<b>Sol</b>			
Vers de terre	Pas d'autres tests		
Autres plantes (plus d'espèces)	NOEC		10
Micro-organismes (100 jours)	< 25 % par rapport au contrôle		

## Phase II, Tier B: caractérisation du risque

calcul du quotient de risque :  $RQ = PEC/PNEC$

- $RQ < 1$   $\longleftrightarrow$  risque acceptable, évaluation terminée
- $RQ > 1$   $\longleftrightarrow$  risque potentiellement inacceptable, investigations supplémentaires, **ou mesures de gestion**

## Phase II, Tier C

Très peu de composés sont concernés


Pas de guideline

**Mésocosme**: dispositif expérimental  
clos situé le plus souvent en extérieur

Etudes de terrain: évaluer les effets du produit dans les  
conditions d'utilisation réelle



## Conclusion évaluation

- 
- Pas de risque pour l'environnement attendu
  - Risque faible pour l'environnement ne remettant pas en cause le bénéfice thérapeutique
  - Un risque prédit pour l'environnement significatif mais **les mesures de gestion** permettent de réduire efficacement l'exposition de l'environnement (Protéger les compartiments terrestres et aquatiques)
  - Un risque prédit pour l'environnement inacceptable avec refus de l'AMM