



# Les produits semi-finis: exigences réglementaires et « top deficiencies »

Présenté par : Rim Kesraoui

*R Kesraoui, I Ben Mansour, S Hamrouni,*

*H Oueslati, K Nasrallah, S Bahri*

*Service D'évaluation des dossiers d'AMM– LNCM*

# Plan

- 1. Introduction**
- 2. Définition**
- 3. Champ d'application**
- 4. Exigences réglementaires**
- 5. Top Deficiencies et attentes du LNCM**
  - 5.1. Objectifs
  - 5.2. Méthodologie
  - 5.3. Résultats et discussion
  - 5.4. Attentes du LNCM
- 6. Conclusion**

# 1. INTRODUCTION

Les produits semi-finis : matière de départ pour la fabrication de leurs produits finis.



Intérêt économique



Meilleure stabilité



Spécificités du dossier d'AMM

# PLAN

1. Introduction

**2. Définition**

3. Champ d'application

4. Exigences réglementaires

5. Top Deficiencies et attentes du LNCM

5.1. Objectifs

5.2. Méthodologie

5.3. Résultats et discussion

5.4. Attentes du LNCM

**6. Conclusion**

## 2. Définition d'un produit semi fini

- Un mélange d'une substance active avec un ou plusieurs excipients.
- Constitue la matière de départ utilisée pour la fabrication du produit fini.

# PLAN

1. Introduction
2. Définition
- 3. Champ d'application**
4. Exigences réglementaires
5. Top Deficiencias et attentes du LNCM
  - 5.1. Objectifs
  - 5.2. Méthodologie
  - 5.3. Résultats et discussion
  - 5.4. Attentes du LNCM
- 6. Conclusion**

# 3. Champs d'application

## Forme solide

- Vrac pour compression
- Vrac pour mise en gélules
- Vrac pour répartition

# PLAN

1. Introduction
2. Définition
3. Champ d'application
- 4. Exigences réglementaires**
5. Top Deficiencies et attentes du LNCM
  - 5.1. Objectifs
  - 5.2. Méthodologie
  - 5.3. Résultats et discussion
  - 5.4. Attentes du LNCM
- 6. Conclusion**



# Guideline



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

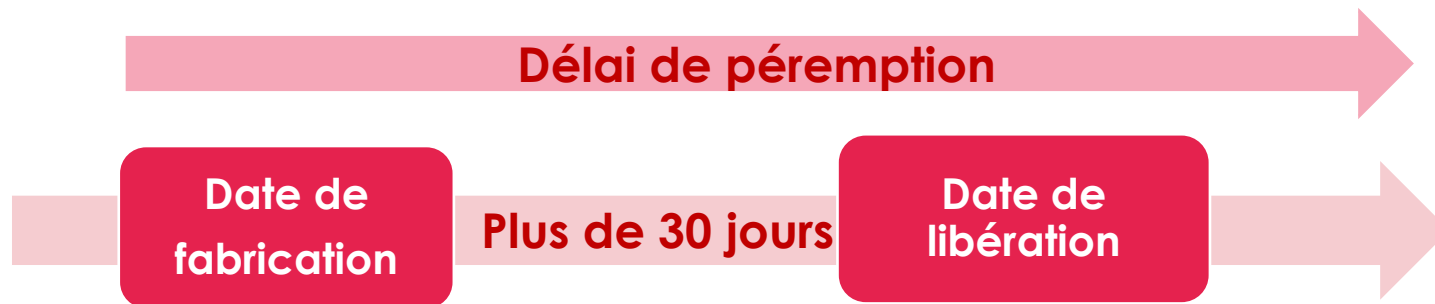
London, 31 May 2001  
CPMP/QWP/072/96  
EMA/CVMP/453/01

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

**COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CVMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON START OF SHELF-LIFE OF THE  
FINISHED DOSAGE FORM**

**(ANNEX TO NOTE FOR GUIDANCE ON THE MANUFACTURE OF  
THE FINISHED DOSAGE FORM )**



**Date de fabrication: Date du premier contact PA + excipients**

# Cas de dépôt des dossiers

- CEP : Rare.
- DMF
- Dossier 3.2.P'
- Dossier inclus dans 3.2.P.3.4 contrôle des étapes critiques et intermédiaires

# Module 3

- Un engagement du PRT de respecter le délai entre la date de fabrication du PSF et la date de l'étape réalisée par le fabricant du PF.
- Le délai annoncé = délai adopté lors de la demande d'AMM ( ne dépasse pas 1 an)

# Module 5

Si le procédé de fabrication est une mise en gélule



L'étude de bioéquivalence d'une spécialité fabriquée à partir du même vrac **peut être acceptée**

S'il s'agit d'une compression à partir d'un vrac



L'étude de bioéquivalence d'une spécialité fabriquée à partir du même vrac **ne peut pas être acceptée**

# PLAN

1. Introduction

2. Définition

3. Champ d'application

4. Exigences réglementaires

**5. Top Deficiencies et attentes du LNCM**

5.1. Objectifs

5.2. Méthodologie

5.3. Résultats et discussion

5.4. Attentes du LNCM

**6. Conclusion**

# 5.1.Objectifs

- Détermination du Taux d'insuffisances soulevées dans les courriers émis par le LNCM
- Précision des attentes du LNCM

# PLAN

1. Introduction
2. Définition
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
- 5. Top Deficiencies et attentes du LNCM**
  - 5.1. Objectifs
  - 5.2. Méthodologie
  - 5.3. Résultats et discussion
  - 5.4. Attentes du LNCM
6. Conclusion



## 5.2. Méthodologie (1)

- **Période**

courrier (PSF) émis entre 2013-2017

- **Formes galéniques**

- ✓ Comprimés

- ✓ gélules

- ✓ poudres pour suspensions buvables.

## 5.3. Méthodologie (2)<sup>18</sup>

### Classification des insuffisances

- Substance active
- Fabrication
- Contrôle
- Conditionnement
- Etude de stabilité

### Taux des insuffisances par rubrique

**Nombre**  
d'insuffisances par  
**rubrique** x100

---

**nombre total** des  
**insuffisances**

### Récurrence des insuffisances

**Nombre de courriers**  
de chaque  
insuffisance x100

---

**nombre total** des  
**courriers**

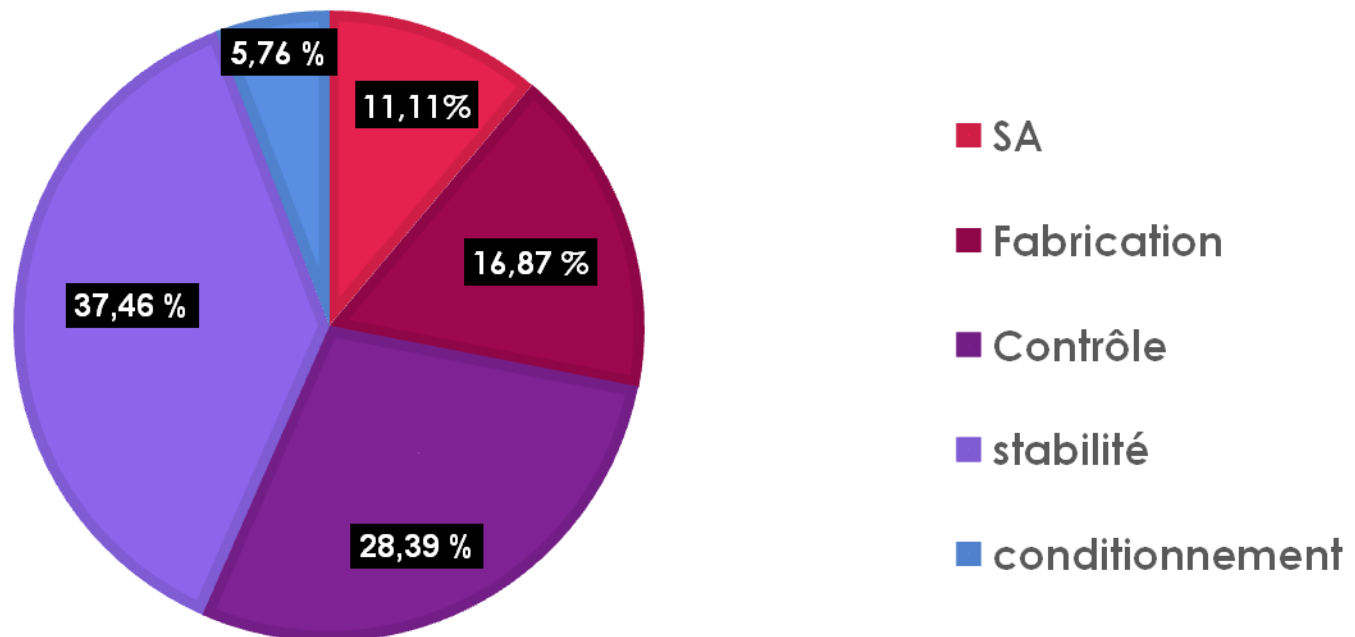
# PLAN

1. Introduction
2. Définition
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
- 5. Top Deficiences et attentes du LNCM**
  - 5.1. Objectifs
  - 5.2. Méthodologie
  - 5.3. Résultats et discussion
  - 5.4. Attentes du LNCM
6. Conclusion

# CLASSIFICATION

- 42 dossiers
- 243 insuffisances

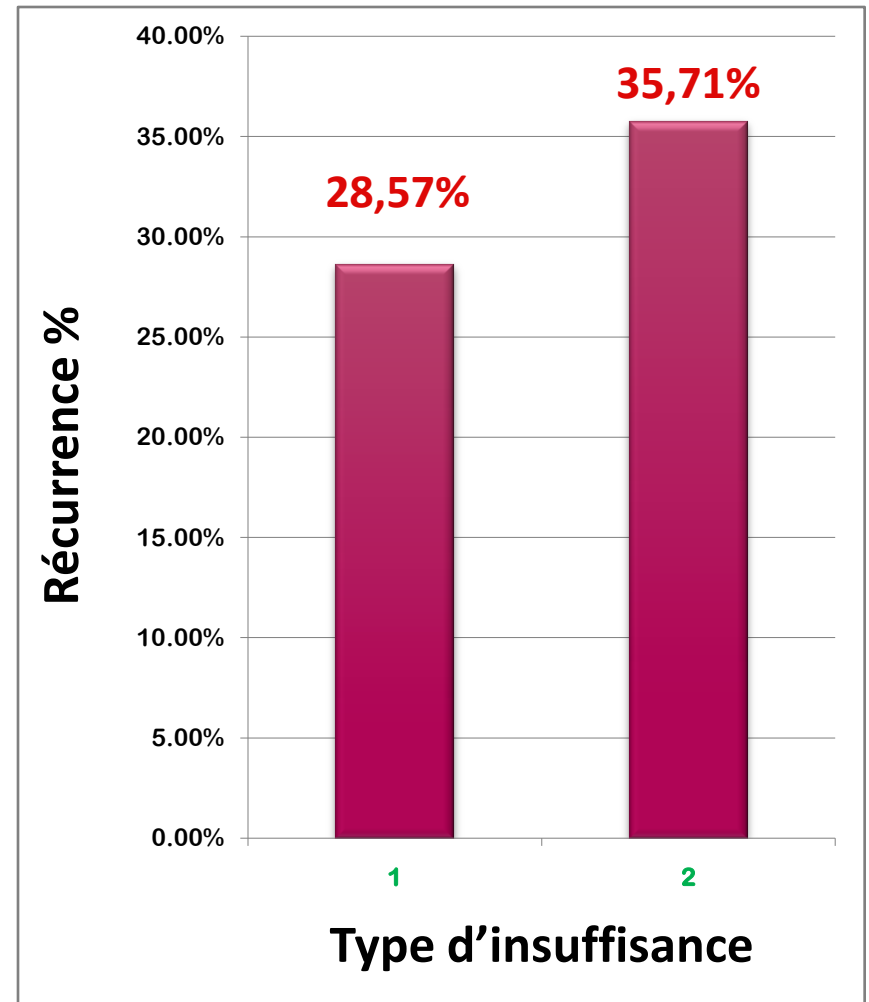
Taux d'insuffisances par rubrique



# RECURRENCES

## Substance active

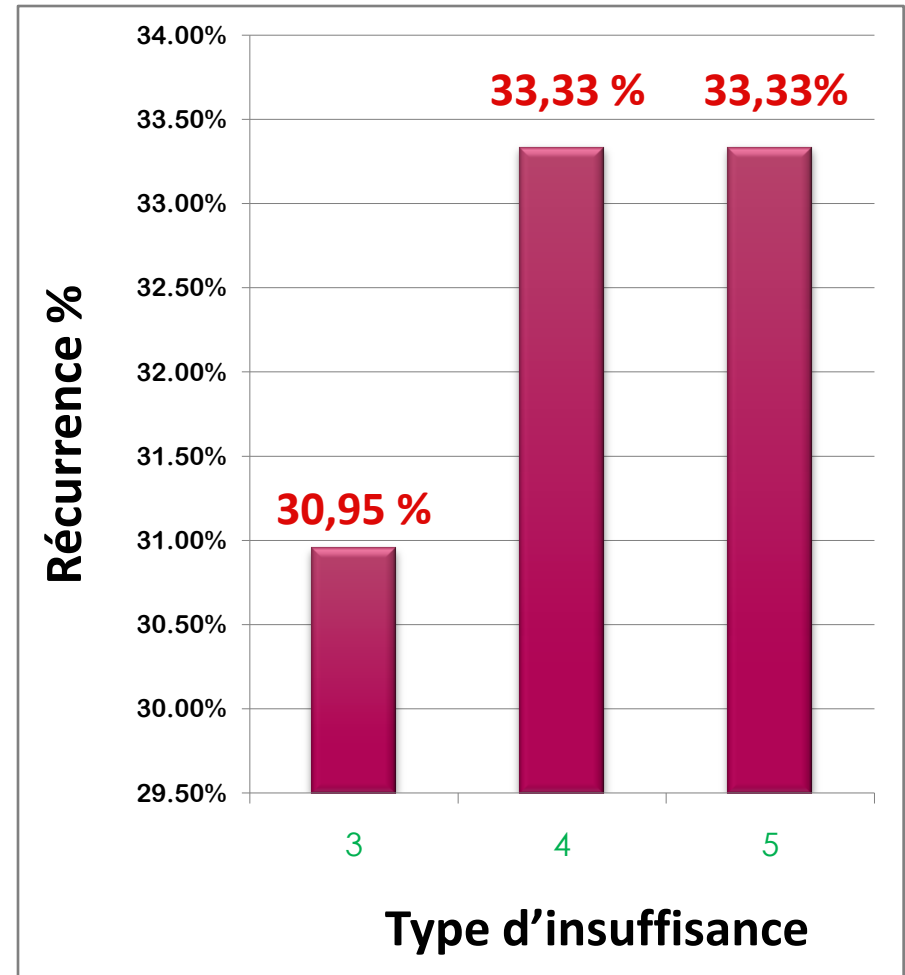
1. Absence de la partie 3.2.S
2. Absence du BA de la substance active du fabricant du PSF



# RECURRENCES

## Fabrication du PSF

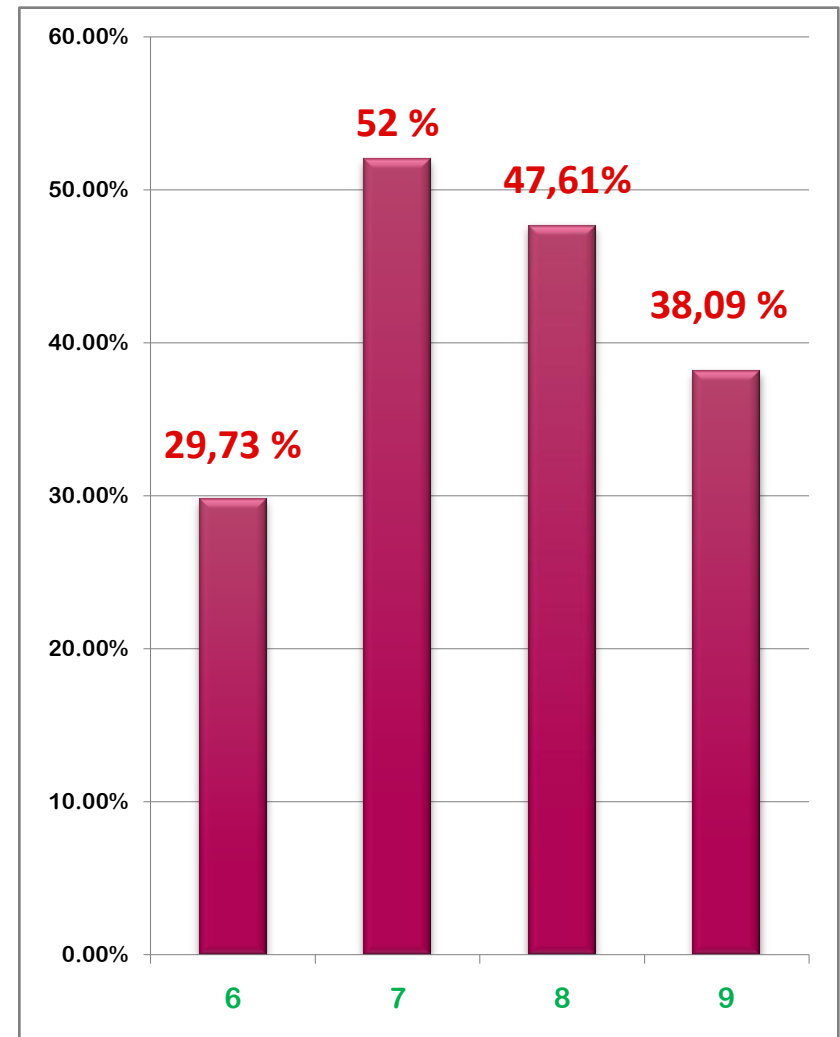
3. Absence de la composition claire et de la formule de lot.
4. DMF: partie fermée absente.
5. Validation process sur 3 lots industriels absente ou incomplète.



# RECURRENCES

## Contrôle du PSF

6. Absence de spécifications claires du PSF (il faut adopter les spécifications d'un PF et non d'une SA).
7. Absence de l'essai de dosage des impuretés et le contrôle de la contamination microbienne .
8. La procédure analytique absente ou incomplète .
9. Absence BA du PSF émis par le fabricant du PF.



# RECURRENCES

## Conditionnement du PSF

10. Le conditionnement, les conditions de stockage et de transport ne sont pas spécifiées.

**33,3 %**



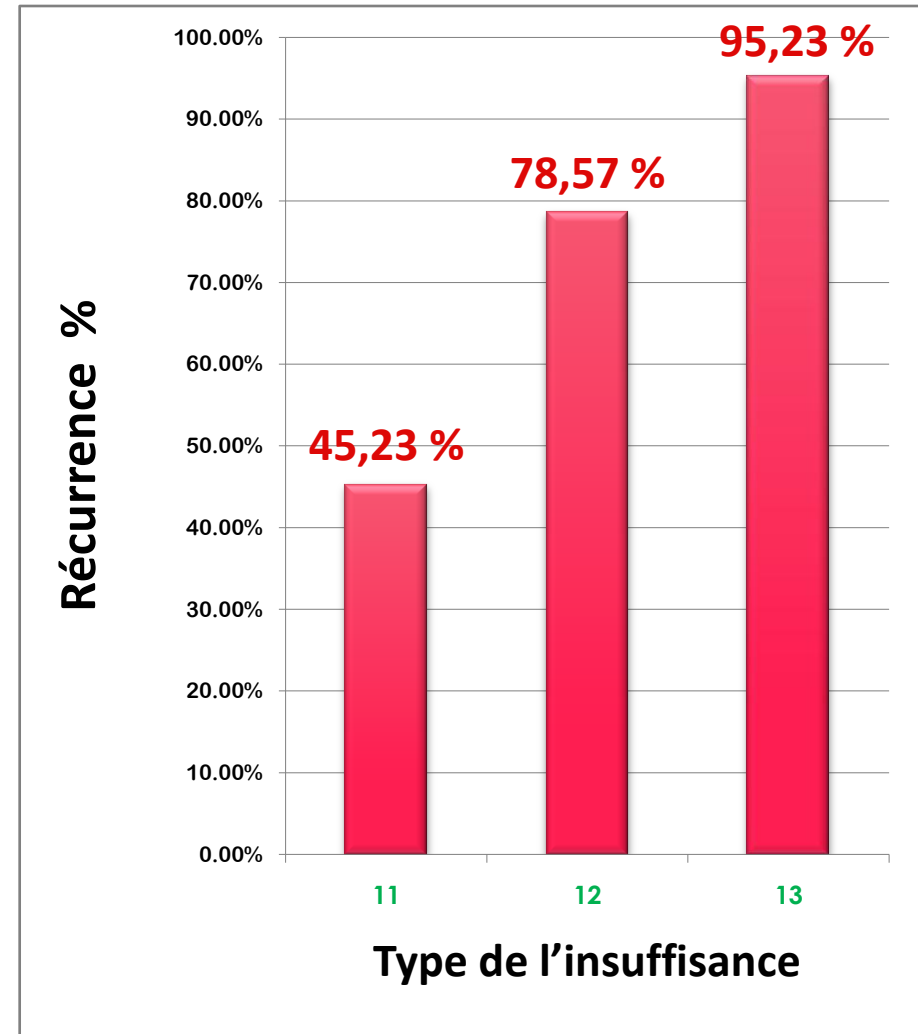
# RECURRENCES

## Stabilité

**11.** Absence des études de stabilité du PSF (dossier inclus dans la partie 3.2.P)

**12.** La date de péremption du PF commence à partir de la date de l'étape réalisée au laboratoire fabricant du PF (mise en gélule ou compression ou répartition).

**13.** Engagement



# PLAN

1. Introduction
2. Définition
3. Champ d'application
4. Exigences réglementaires
- 5. Top Deficiencias et attentes du LNCM**
  - 5.1. Objectifs
  - 5.2. Méthodologie
  - 5.3. Résultats et discussion
  - 5.4. Attentes du LNCM
6. Conclusion

## 5.4. Attentes du LNCM

### Attentes du LNCM

- La partie 3.2.S complète.
- Fournir une composition et une formule de lot claire.
- Fournir la partie fermée.
- Validation process de 3 lots industriels.
- Remettre les spécifications , procédure analytique et le BA émis par le fabricant du PF.
- Détailler le conditionnement et les conditions de transport et de stockage.
- Remettre une études de stabilité selon ICH.
- Engagement

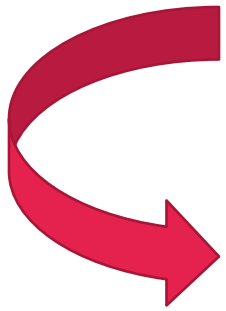
# Conclusion

- Le recours à des PSF est de plus en plus fréquent
- L'EDQM délivre des CEP depuis 2016

Ce travail a permis de :

Recenser les insuffisances les plus relevées :

- ✓ date de fabrication
- ✓ l'engagement



Dossier complet pour maîtriser toutes les étapes de la substances actives au produit fini