

Numero unique de document : GT232014033
 Date document : 07/08/2014
 Direction : Evaluation
 Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
 Personne en charge : D. Masset

GT SNC – n°232014033

Séance du mardi 15 Avril 2014 de 14h00 à 17h30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr BIOLA-VIDAMMENT Armelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr DEBRUYNE Danielle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Pierre DUPRAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr GUERBET Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr HILLAIRE-BUYS Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr LESCUYER Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr PALLARDY Marc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Thierry RABILLOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSET Dominique	Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HOUETO Paul	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SANH Alan	Gestionnaire scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LAVERGNE Fabien	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABDON Dominique	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DELERME Céline	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DBERBES Frédérique	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DUBUC Sophie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GALERON Pauline	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GARRY Sébastien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GRANGIER Elsa	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEKEHAL Mounia	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LUCOTTE Thomas	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MONIER Christine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OUADI Farida	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERSONNE Stéphane	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SATER Nessryne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SAUVAIRE Didier	Evaluateur (Montpellier)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERDIER Cécile	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR du GTSNC n°232014033 du 15 avril 2014				
2.	Dossiers thématiques				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	sécurité d'emploi du propylparaben dans les médicaments administrés par voie orale		Pour discussion	OUI	NON
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	Propylparaben
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Fabien Lavergne
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- 1/ Rapport d'étude "Propylparaben: Three-Month Oral Developmental Study in Juvenile Rats" + amendement no. 1
- 2/ Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use - DRAFT (EMA/CHMP/SWP/272921/2012)

Présentation de la problématique :

Dans le cadre de la consultation publique sur le « reflexion paper » relatif à l'utilisation du méthyl- et du propylparaben dans les médicaments administrés par voie orale*, une partie prenante a déposé à l'EMA, pour revue, une nouvelle étude de toxicité conduite chez le rat immature avec le propylparaben. Celle-ci visait à mieux définir le profil de toxicité de ce conservateur chez l'animal afin de soutenir son utilisation dans les médicaments utilisés chez l'enfant.

(* [Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use](#))

Question posée	Considérez-vous que, dans les conditions expérimentales de cette étude, la dose sans effet indésirable (<i>No Observed Adverse Effect Level</i> , NOAEL) peut être fixée à 1000 mg/kg/jour ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Il ne peut pas être considéré que le NOAEL était de 1000 mg/kg/jour dans cette étude en raison d'effets statistiquement significatifs rapportés chez la femelle sur la survenue de la puberté (accélérée) et sur le poids utérin (augmenté). Il est noté l'absence de tout effet lié au traitement chez les mâles dosés jusqu'à 1000 mg/kg/jour.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un expert indique que la dose de 1000 mg/kg/jour peut être considérée comme le NOAEL de l'étude. Il est notamment indiqué que l'augmentation du poids de l'utérus rapportée à cette dose n'a pas de signification biologique car : <ul style="list-style-type: none"> ✓ la mesure du poids de l'utérus est soumise en pratique à une variabilité importante ; ✓ aucune lésion histopathologique de l'utérus n'était observée ; ✓ il n'existe pas de correspondance chronologique exacte entre le cycle utérin et le cycle vaginal. 	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée	Considérez-vous que les effets observés chez la femelle à 1000 mg/kg/jour sont des effets avérés (et non une initiation d'effets) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les effets observés à 1000 mg/kg/jour chez la femelle ne sont pas des effets avérés. La dose sans effet (<i>No Observed Effect Level</i> , NOEL) chez la femelle est de 100 mg/kg/jour.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée	Pensez-vous que cette étude permet de déterminer une dose journalière permise (<i>Permitted Daily Exposure, PDE</i>) de propylparaben pour son utilisation dans les médicaments destinés à être utilisés par voie orale chez l'enfant de moins de deux ans ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Dans cette étude, le traitement était initié chez des animaux dont le stade de développement correspond à celui de nouveau-nés humains. De plus, les données de toxicocinétique montrent une surexposition au propylparaben et à ses métabolites chez les animaux traités avant le sevrage. Cela valide donc l'utilisation de cette étude pour déterminer une PDE pour l'enfant de moins de deux ans.</p> <p>Bien que le NOEL de l'étude soit de 100 mg/kg/jour sur la base des effets vus chez la femelle, il doit être pris en compte, dans une approche globale, que les effets à 1000 mg/kg/jour n'étaient pas avérés. Il pourrait donc être envisageable de considérer le NOAEL de 250 mg/kg/jour déterminé par Vo et al (2010) pour fixer une PDE valable pour toutes les classes d'âge – considérant qu'il s'agit du NOAEL sur lequel repose la PDE proposée actuellement par l'EMA pour les enfants de plus de deux ans (voir le Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use)</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance