

Numero unique de document : GT062018013

Date document : 21/03/2018

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personne en charge : An LE

## GROUPE DE TRAVAIL MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES ET MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

### N°1

Séance 23 janvier 2018 du de 9h30 à 13h30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BECK Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BRAILLON Alain	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BRUM Michèle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBOST Jean-Pierre	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
EL BABILI Fatiha	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FABRE Huguette	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
FESSI Hatem	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GIRARDOT Marion	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GUILLEMAIN Joël	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAURAIN-MATTAR Dominique	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MARIOTTE Anne-Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MICHAUD Solange	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MOULIS Claude	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WOUESSIDJWE Denis	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SALOMON Valérie	DP5 Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LE An	DP5 Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PRINTZ Catherine	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LY Hélène	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELERME Cécile	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUNAND Anne	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CLEMENCIN Claire	Pharmacopée évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DESCAMPS DELESALLE Florence	Inspecteur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HOUETO Paul	Évaluateur Toxicologue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	
1.	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	<b>Adopté</b> unanimité
1.2	Compte-rendu du groupe de travail médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques N°3	<b>Adopté</b> unanimité

2. Dossier thématique	
<b>Nom du dossier</b>	<b>Alcaloïdes pyrrolizidiniques (APs) et module 3</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

## Discussions

Un retour d'expérience a été effectué concernant l'évaluation des dossiers de nouvelles demandes nationales et européennes. Les données disponibles et discutées au niveau des états membres du HMPC de l'EMA ont été présentées.

Les principes retenus pour l'évaluation de risque dans le GT du 17 novembre 2016 sont rappelés :

- conditions de récolte (mécanique ou manuelle) et respect des bonnes pratiques agricoles
- partie de plante récoltée (partie aérienne ou souterraine)
- durée de traitement supérieure à 14 jours.

L'absence de recherche d'APs devra être systématiquement justifiée au regard des critères mentionnés, Les méthodes d'analyse retenues sont classiques (HPLC-MS/MS ; GC-MS ; GC-MS/MS)

Entre 2015 et 2017, les dossiers en procédures européennes postérieures à la publication du public statement sont en phase avec les exigences requises dans le « public statement (EMA/HMPC/328782/2016 : *Public statement on contamination of herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products1 with pyrrolizidine alkaloids*) » à l'exception des Pays Bas qui ont déjà une exigence de limite établie à 0.35 µg/j (PDE déterminée à 0.07 µg/kg/j).

La question de l'apport alimentaire intégrée dans l'analyse de risque est posée en lien avec la publication de juillet 2017 de l'EFSA (*European Food Safety Authority : Scientific report approved : 13 July 2016 doi:10.2903/j.efsa.2016.4572 Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population*). Une discussion avec l'ANSES sera organisée pour une démarche d'évaluation de risque concomitante sur la base d'un rationnel commun.

*Une surveillance de marché sur le produit fini de trois plantes est envisagée (millepertuis, ginkgo et Ispaghul), les spécialités WEU et TU pourront être sélectionnées pour élargir la surveillance (non publique)*

Les points de principe retenus sont les suivants pour l'évaluation des dossiers:

- 1 La validité des dosages est interprétable si le nombre de lot analysé est suffisant (minimum de 3). Les dosages devront être justifié en fonction de la classification des risques (catégories A, B ou C) qui détermine des limites acceptables dans le produit fini.
- 2 L'approche de la gestion de risque par des contrôles périodiques (skiptesting) est recevable dès lors que les données analytiques disponibles sont suffisantes sur les APs insaturés, ainsi que la périodicité de contrôle selon la classe de risque. La fréquence des contrôles doit être dûment justifiée (recul d'au moins 10 lots) et à chaque changement de fournisseur,
- 3 La limite de 1.0 microg/j est acceptable en période transitoire mais doit être adaptée et justifiée si la spécialité est également destinée à l'enfant (PDE déterminée à 0.021microg/kg/j justifiée pour un poids de 3kg)
- 4 Mesures de respect des bonnes pratiques agricoles doivent être mises en place et doit permettre de garantir les sources.

### 3. Dossier thématique

	Nom du dossier	Ethanol
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

#### Discussions

L'objectif était de clarifier les règles d'évaluation et de libellé des RCP au regard de la teneur en éthanol, notamment pour les spécialités à visée pédiatrique, dans les dossiers de médicaments homéopathiques et si besoin dans les dossiers de médicaments à base de plantes, en lien avec les réflexions du HMPC et du PeDCO de l'EMA.

-L'éthanol est identifié comme substance cancérigène et tératogène depuis de nombreuses années (INRS fiche toxicologique n°48 : éthanol).

- En ce qui concerne les médicaments à base de plantes, le Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) a publié en 2010 un *reflection paper* (EMA/HMPC/85114/2008) concernant la teneur en éthanol dans les médicaments à base de plantes destinés à l'enfant conclut notamment de :

- ne pas utiliser de médicaments à base de plantes contenant de l'éthanol chez les enfants < 2 ans sauf justification adéquate (solvant résiduel dans les extraits secs).
- éviter l'utilisation concomitante d'autres médicaments contenant de l'éthanol.
- définir un intervalle entre chaque administration devant être le plus long possible.
- prévoir une durée de traitement la plus courte possible. Pour les enfants < 6 ans, une justification adéquate doit être fournie si la durée de traitement est supérieure à 1 semaine.

-Recommandation : suite à une administration d'une dose unique de médicament à base de plantes contenant de l'éthanol, l'éthanolémie ne doit pas être supérieure à 0,125 g / L.

D'un point de vue du libellé requis dans la notice et le RCP des médicaments, le CHMP a rédigé un "Questions and Answers on ethanol in the context of the revision of the guideline on 'excipients in the label and package leaflet of

medicinal products for human use” (EMA/CHMP/507988/2013). Ce document propose de clarifier le libellé pour prendre en compte la teneur en éthanol en mg/kg/jour et des alertes sur le risque tenant compte de l'âge de l'enfant. Cette proposition est toujours en cours de discussion et n'a pas encore été adoptée à ce jour.

*Remarque* : On peut noter que certains aliments contiennent de l'éthanol et qu'aucune alerte sur le risque n'est requise dans l'étiquetage des produits alimentaires. Il s'agit des jus de fruits : orange, pomme et raisin qui contiennent des quantités substantielles d'éthanol (jusqu'à 0,77 g / L) ou de certains produits de boulangerie emballés tels comme les burgers ou les pains au lait sucrés (plus de 1,2 g d'éthanol / 100 g).

Une estimation de l'exposition moyenne pour un enfant de 6 ans, 20 kg a été établie à 10,3 mg d'éthanol/kg/j. ces données de consommation proviennent d'enquêtes américaines (*Gorgus et al., Estimates of Ethanol Exposure in Children from Food not Labeled as Alcohol-Containing Journal of Analytical Toxicology, 2016;40:537–542*).

- Afin de clarifier les règles d'évaluation et de libellés des RCP au regard de la teneur en éthanol des produits homéopathiques, surtout pour la population pédiatrique, les lignes directrices européennes utiles ont été rappelées :

- *Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children* (EMA/HMPC/PEG/85114/2008)
- *Concept paper on the development of a quality guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* (EMA/138931/2008)
- *Reflection paper : Formulations of choice for the paediatric populations* (EMA/CHMP/PEG/194810/2005)
- *Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'* (EMA/CHMP/507988/2013).
- Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant - Comité de Coordination de Toxicovigilance – AFSSAPS- Décembre 2006

Ainsi le calcul de l'alcoolémie théorique apportée par une dose de produit :

$$\text{Alcoolémie théorique (AT)} = \frac{\text{mL ingérés} \times \text{degré} \times \text{densité}}{\text{Vd} \times 100 \times \text{poids (kg)}} = \frac{\text{mL ingérés} \times \text{degré} \times 0,8}{0,7 \times 100 \times \text{poids (kg)}}$$

Où :

Vd = Volume de distribution

degré = titre alcoolique en %

densité = densité de l'alcool

Par ailleurs, il a été rappelé que la population pédiatrique est une population hétérogène et que des classes d'âge ont été définies selon la maturation de tous les organes et systèmes :

- Enfants prématurés
- Enfants nés à terme (0-27 jours)
- Jeunes enfants (1 à 23 mois)
- Enfants (2 à 11 ans). *Cette classe est subdivisée en 2 sous-classes : 2 à 5 ans et 6 à 11 ans*
- Adolescents (12 à 16 ou 18 ans)

Enfin, les demandes de l'ANSM ont été rappelées en ce qui concerne plus spécifiquement les médicaments homéopathiques, compte tenu de l'indication chez l'enfant, le laboratoire doit démontrer (*reference : Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant* (AFSSAPS- décembre 2006)) :

:

- soit que la concentration d'éthanol de la solution ne dépasse pas 5%,

- soit que la quantité d'alcool ne produit pas, après une administration unique, une concentration sanguine en éthanol supérieure à 0.125 g/L.

De plus (référence : Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant (AFSSAPS-décembre 2006)) :

- la quantité maximale d'éthanol par flacon ne devra pas dépasser 20 g.
- un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises doit être respecté la **durée de traitement doit être limitée à 5 jours.**
- un bouchon de sécurité est recommandé pour les médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5%.

Les mentions relatives aux excipients à effets notoires qui figurent dans les annexes d'une AMM devront également être définies, a titre d'exemple :

« Ce médicament contient --% de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à --- mg par dose (dose), ce qui équivaut à -, - ml de bière, -, - ml de vin.

Dangereux en cas d'utilisation chez les personnes alcooliques.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. »

**A noter que cette analyse de risque doit être menée également dans le cadre des préparations magistrales homéopathique telle que le prévoit les BPP.**

**La durée de traitement est impactée par les recommandations qui prévoient une limite à 5 jours chez l'enfant, sans dérogations possible afin de sécuriser les spécialités administrées chez l'enfant. Des formulations ou des formes pharmaceutiques plus adaptées en pédiatrie peuvent être proposées dès lors que le laboratoire revendique la nécessité d'un traitement prolongé en cohérence avec l'indication thérapeutique.**

Un membre du groupe signale qu'il estime les seuils proposés trop hauts en particulier pour la femme enceinte mais aussi en général, l'alcool étant aussi un carcinogène.

#### Question posée

Est-il nécessaire d'envisager des lignes directrices spécifiques pour les médicaments homéopathiques au regard de l'évaluation de la teneur en éthanol pour les libellés des RCPs des AMM?

#### Réponse du groupe :

Les spécialités homéopathiques contiennent de l'éthanol, y compris certaines formes sèches (taux résiduel) car l'éthanol est indispensable à la fabrication des teintures mères homéopathiques

**Cependant, les lignes directrices en vigueur et précitées sont suffisantes pour évaluer la balance bénéfique/risque de l'éthanol dans les médicaments homéopathiques** en particulièrement chez l'enfant et la femme enceinte.

### Proposition d'action

L ANSM réalisera un focus particulier sur les préparations magistrales pouvant potentiellement contenir de l'alcool en termes d'information et de communication aux professionnels de santé.

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

### 4. Dossier thématique

Nom du dossier	Projet de ligne directrice grossesse et allaitement
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Projet de ligne directrice « grossesse et allaitement adaptée aux médicaments homéopathiques » pour les demandeurs d'autorisation est présentée.

Le débat porte sur le besoin de ce type de ligne directrice, en lien avec un large usage en automédication. Le principe des calculs de sécurisation des teneurs en alcool est commun à tous les médicaments et garantit le risque. Le principe de ce type de ligne directrice est validé par la direction générale de l'ANSM avant la mise en ligne en consultation publique.

### Proposition d'action

Cette ligne directrice sera proposée pour mise en enquête publique auprès des industriels au premier trimestre 2018.

### 5. Dossier thématique

Nom du dossier	Communication sur le site ANSM Répertoire des groupes de médicaments à base de plantes
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

## Discussions

### Communication page médicaments à base de plantes sur le site ANSM :

Un historique et une déclinaison de la page relative aux médicaments à base de plantes publiée en décembre 2017 sur le site de l'Ansm sont présentés.

Cette information, conçue pour répondre aux nombreuses questions des patients, de la presse ou des professionnels de santé se divise en cinq parties :

1. Qu'est-ce qu'un médicament à base de plantes ? (et circuit de distribution)
2. Comment est-il autorisé ? (lien avec le répertoire des génériques)
3. Quels sont les risques ? (interactions médicamenteuses et qualité, lien sur la déclaration des effets indésirables)
4. Les huiles essentielles : paragraphe dédié
5. Les clés pour identifier le statut des produits à base de plantes (dispositif médical, compléments alimentaire, cosmétique).

Les membres commentent la page de façon positive, et font des propositions d'évolutions possibles notamment sur la confusion des statuts des différents produits à base de plantes dans l'esprit du public, des liens croisés possibles avec d'autres institutions européennes ou internationales, les possibilités de recueillir des avis auprès d'associations de patients et les mesures d'impact de la page en consultation.

Les universitaires sont très intéressés dans le cadre de leur formation comme support d'enseignement, si le site est régulièrement mis à jour.

### Communication répertoire des groupes de médicaments à base de plantes :

L'avis au demandeur relatif à l'annexe II du répertoire des médicaments génériques concernant les groupes de spécialités à base de plantes sans spécialités de référence pouvant être substituées est présenté.

### Propositions d'actions :

- . **Consolider les liens croisés avec l'Anses et la DGCCRF pour harmoniser la communication croisée sur le risque notamment**
- . **Identifier les correspondants au niveau des associations de patients**
- . **Mesurer le niveau de consultation du site**