

Numero unique de document : GT062017023

Date document : 11/05/2017

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personne en charge : An LE

GROUPE DE TRAVAIL MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES ET MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

N°2

Séance du 11 mai 2017 de 9h30 à 13h30 en salle A015

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EL BABILI Fatiha	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
FABRE Huguette	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MICHAUD Solange	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MOULIS Claude	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WOUESSIDJWE Denis	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BELLENOT Denis	invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SALOMON Valérie	DP5 Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
VIGUET POUPELLOZ Jacqueline	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 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		Adopté		
1.2	Adoption du CR du GROUPE DE TRAVAIL MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES ET MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES N°2		Adopté		

2. Dossier Thématique

2.2 Nom du dossier	Alcaloïdes pyrrolizidiniques : médicaments homéopathique - méthodes de dosage.
---------------------------	---

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

Présentation de la problématique et des discussions

La contamination de certains médicaments à base de plantes par des alcaloïdes pyrrolidiziniques à des teneurs anormalement élevées ont été retrouvées. Ces taux concernaient des plantes qui ne contiennent pas intrinsèquement ce type d'alcaloïdes.

Le Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) a proposé une limite maximale en alcaloïdes pyrrolidiziniques à une teneur de 0,35 µg / j pendant 14 jours et a publié ses conclusions dans le document « Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) » en Novembre 2014.

Prenant en considération la toxicité de ces alcaloïdes ainsi que les progrès méthodologiques permettant de les rechercher, le HMPC a défini une limite de sécurité acceptable de 1,0 µg / j pour une période transitoire de 3 ans dans son « Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids - Transitional recommendations for risk management and quality control ».

La mise en application de ces recommandations est actuellement effective pour toutes les nouvelles demandes de dossiers de médicaments à base de plantes déposés en procédure nationale ou européenne. Il doit être considéré par les demandeurs, la durée de traitement et les conditions de récolte et de contrôle à réception en l'absence de données quantitatives disponibles.

Un groupe de travail a été nommé par la Commission européenne de Pharmacopée en Mars 2017 afin de mettre au point une méthode de dosage harmonisée entre les différents états membres.

L'expert français de ce groupe de travail présente :

- La structure chimique et la toxicité des différents APs notamment des structures N-oxydées.
 - L'historique des cas de toxicité avérée dans le monde depuis les années 1973.
 - La liste de familles botaniques et des plantes concernées plus particulièrement
 - Les méthodes d'analyse développées afin de rechercher ces alcaloïdes au seuil de toxicité revendiqué par le HMPC. Les méthodes LC/MS/MS ou GC/MS sont présentées. Les limites de qualification de ces méthodes vont de 1 à 5 ppb. Les limites de chaque méthode sont évoquées en fonction de l'effet attendu, de l'évaluation de risque identifiable et en corolaire de l'impact potentiel sur la santé publique. Il apparaît que la méthode par GC/MS permet de cibler la recherche d'alcaloïdes toxiques.
- La notion d'échantillonnage est mise en avant en lien avec la sensibilité de la méthode et le taux de contamination dans la parcelle.
- L'item travaille actuellement sur une analyse de la typologie des APs présents dans les plantes en fonction de leurs familles botaniques et notamment chez les Astéracées, les Fabacées et les Boraginacées.
 - La question de l'impact en santé publique est soulevée compte tenu des contaminations potentielles et avérée en alimentaire depuis 2011.

La question de l'évaluation de risque se pose pour les médicaments à base de plantes mais également pour les médicaments homéopathiques au regard de la contamination potentielle des souches homéopathiques d'origine végétale. Ce sujet a été évoqué au niveau du groupe de travail Homéopathique Medicinal Products Working Group (HMPWG) et du sous-groupe de travail FSD.

La liste des souches contenant ou pouvant être contaminées par des alcaloïdes pyrrolidiziniques (APs) est étudiée est validée après analyse bibliographique complémentaire.

Le calcul de la FSD a été évalué au niveau du sous-groupe « FSD » du HMPWG et se fonde sur le calcul de la PDE chez un enfant de 3kg et sur la base du seuil maximal estimé à 0.35 microg /j. Il est proposé une FSD à 8DH pour les plantes contenant des APs de façon intrinsèque et à 7DH pour les autres.

Question posée	Parmi les plantes de la liste des souches homéopathique devant être évaluées prioritairement au regard du risque toxique, quelles sont les souches qui contiennent intrinsèquement des alcaloïdes pyrrolizidiniques.	
Réponse du groupe	La liste de souches homéopathiques proposée est acceptée. La priorisation de l'évaluation par rapport au risque intègre cette liste en plus des souches comportant les plantes identifiées dans la liste de l'EMEA	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13
	Nombre d'avis favorables	13
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		
	favorable	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	

Question posée	Quelle est la FSD acceptable pour les souches contenant intrinsèquement des alcaloïdes pyrrolizidiniques et de plus étant à risque de contamination croisée.	
Réponse du groupe	La FSD acceptable est fixée à 8DH	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13
	Nombre d'avis favorables	13
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Intégration de la FSD au moment de l'évaluation des souches prioritaires	

Question posée	Quelle est la FSD acceptable pour les souches ne contenant pas intrinsèquement des alcaloïdes pyrrolizidiniques et étant à risque de contamination croisée.	
Réponse du groupe	La FSD acceptable à 7DH	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13
	Nombre d'avis favorables	13
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		

<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Intégration de la FSD au moment de l'évaluation des souches prioritaires

Dossier thématique

2.2 Nom du dossier	Sources de matière première d'origine végétale, certification et exigences qualité dans les médicaments
Présentation (ITEPMAI)	

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

Présentation de la problématique

La question de la reconnaissance de la certification type « Ecocert » des autres Etats- membres au niveau des dossiers de médicaments à base de plantes ou de médicaments homéopathiques en lien avec la fréquence et le type de contrôle nécessaires est discutée:

- Avancement des réflexions du HMPC (sous-groupe de travail qualité) l'expert français du sous-groupe de travail évoque l'avancement des réflexions notamment au regard des différents contaminants et de la position des états membres.
- Point sur la situation au niveau agricole (audition ITEPMAI)

Un point de situation est présenté et met en avant qu'une certification seule ne peut garantir la qualité. Il est important de tenir compte de la traçabilité des sources, de garantir la connaissance de la filière (métaux lourds par ex) et des évènements liés à son environnement (pesticides notamment). Une justification de la pertinence et de la recherche des contaminants doit être recherchée.

Dossier Médicament à base de plantes

Nom du dossier	Sans objet
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

Dossier Médicament Homéopathique

Nom du dossier	SABAL SERRULATA TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur Catherine PRINTZ	
Horaire de passage	

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

Présentation de la problématique

Lors d'une première évaluation du dossier clinique, des questions ont été soulevées suite à l'absence de justification :

- De l'utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée par le laboratoire ; en effet, les références bibliographiques versées n'ont pas permis de démontrer un usage traditionnel en homéopathie de la teinture mère de Sabal serrulata dans le traitement des troubles fonctionnels urinaires chez l'homme.
- De la sécurité d'emploi en particulier pour l'initiation du traitement en dehors d'un avis médical et pour ce qui relève de la surveillance de la pathologie.
- De la posologie et de la durée de traitement, proposées par le laboratoire.

Récapitulatif :

Indication thérapeutique revendiquée:

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour les troubles fonctionnels urinaires chez l'homme (hypertrophie bénigne de la prostate).

Posologie proposée :

10 gouttes matin, midi et soir.

La durée de traitement ne devra pas dépasser 1 mois.

Mises en garde et précautions d'emploi proposées :

La prise de ce médicament ne dispense pas de surveillance médicale régulière dans le cadre du suivi habituel d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Ce médicament ne pouvant se substituer à l'acte chirurgical.

Si les symptômes s'aggravent ou si des symptômes tels que de la fièvre, des spasmes, la présence de sang dans les urines, une miction douloureuse, ou une rétention urinaire se produisent lors de l'utilisation de ce médicament, il convient de consulter un médecin.

Ce médicament contient 65% V/V d'éthanol (alcool), soit 103 mg pour 10 gouttes.

Ce médicament est dangereux chez les sujets alcooliques et ne doit pas être utilisé chez les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

En cas d'utilisation répétée, la durée maximale totale de traitement devra être limitée à 6 mois.

Question posée	Les réponses apportées par le laboratoire sont-elles satisfaisantes et permettent-elles de justifier l'usage homéopathique, de la teinture mère de Sabal serrulata dans l'indication revendiquée ?
Réponse du groupe	L'utilisation de Sabal serrulata teinture mère est justifiée dans les troubles urinaires (publications sur l'utilisation chez la femme) mais pas dans les troubles prostatiques. Donc ne sont pas justifiées l'utilisation spécifique chez l'homme et l'utilisation dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	refus
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	

Question posée	La sécurité d'emploi de la teinture mère de Sabal serrulata, dans le cadre d'une utilisation sans l'intervention d'un médecin pour l'instauration du traitement est-elle démontrée?	
Réponse du groupe	Non Il est demandé au laboratoire d'ajouter la mention « sur avis médical ».	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13
	Nombre d'avis favorables	13
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	Compléter par la mention spécifique	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		

Question posée	Les mises en garde et précautions d'emploi proposées dans la notice sont-elles suffisantes ?	
Réponse du groupe	Non Les effets indésirables notés dans le RCP ne correspondent pas à ceux décrits dans la monographie du HMPC de Serenoe repens (référence). Certains effets, comme les effets oculaires, ont été ajoutés sans justification. Le laboratoire doit justifier les effets indésirables supplémentaires.	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13
	Nombre d'avis favorables	12
	Nombre d'avis défavorables	1
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	Mesure d'instruction	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		

Déroulement de la séance

Dossier Médicament Homéopathique

Nom du dossier	HEPAR SULFUR COMPLEXE N°44, comprimé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>

Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur Catherine PRINTZ	
Horaire de passage	

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

Présentation de la problématique

L'examen de ce dossier, dans le cadre de la validation a soulevé plusieurs questions relatives à l'indication thérapeutique et à la posologie. Le laboratoire revendique une utilisation de la spécialité dans la prévention et le traitement adjuvant des caries dentaires et de leurs complications. Toutefois, la bibliographie précédemment versée à l'appui de la demande n'a pas permis de justifier l'intérêt de toutes les souches de la formule dans la prophylaxie pour l'indication revendiquée.

Formule :

Calcarea carbonica 3DH	35 mg
Calcarea fluorica 3DH	35 mg
Calcarea phosphorica 3DH	35 mg
Hepar sulfur 3DH	35 mg
Kalium iodatum 4DH	35 mg
Manganum aceticum 3DH	35 mg
Silicea 3DH	35 mg

Pour un comprimé de 250 mg

Indication revendiquée : Médicament homéopathe traditionnellement utilisé dans la prévention et le traitement adjuvant des caries dentaires et de leurs complications.

Posologie proposée:

En mesures préventives :

Adultes et enfants à partir de 10 ans : 2 comprimés 2 fois par jour.

Enfants à partir de 3 ans : 1 comprimé 2 fois par jour.

Traitement de 1 mois, à renouveler selon avis médical

Adjuvant au traitement des caries dentaires et leurs complications :

Adultes : 2 comprimés 4 fois par jour

Enfants à partir de 3 ans : 2 comprimés 3 fois par jour.

Si les symptômes persistent plus de 5 jours, consulter votre médecin ou votre chirurgien-dentiste.

Question posée	L'utilisation de la spécialité dans prophylaxie des caries dentaires est-elle acceptable au vu des éléments versés ?	
Réponse du groupe	Non Une prévention, quelle qu'elle soit, ne peut pas être assurée par un traitement de seulement 1 mois. Par ailleurs, le traitement de fond des caries dentaires relève de la pratique des chirurgiens-dentistes.	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		2
Avis relatif à la question posée	Non recevable	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Projet de rejet	