

Numéro unique de document :GT212015013

Date document 05 03 2015

Direction : Direction Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non clinique

Personne en charge : Véronique DEFFARGES / Antoine SAWAYA

GT21 Médicaments à base de plantes et les médicaments homéopathiques–N° 2015-01

Séance du 05 mars 2015 de 14h00 à 18h00 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre BECK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Michèle BRUM-BOUSQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre DUBOST	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacques FLEURENTIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique LAURAIN-MATTAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Marie MARIOTTE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Claude MOULIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Louis ODE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
An LE	Chef produit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine PRINTZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacqueline VIGUET POUPELLOZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Claire CLEMENCIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline DELERME	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Monique LESOURD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline DELERME	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				
1.2	Adoption du CR du GT 21201405 du 18/12/2014		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Projet de Révision de l'Avis aux demandeurs pour les médicaments homéopathiques-Module 3 - Demande d'AMM/d'enregistrement		Pour discussion		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	SERENOA REPENS MYLAN		Pour discussion		oui
3.2	EXTRAIT DE PEPIN DE RAISIN BIOGARAN		Pour discussion		non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1					
4.2					
...					
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance.

Il rappelle que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation.

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance.

Il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Déroutement de la séance

Adoption du CR du GT 212014-05 du 18 décembre 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance GT 212014-05 du 18 décembre 2014, ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sans modification-

Déroutement de la séance

Nom du dossier	SERENOA REPENS MYLAN 160 mg, gélule/ MYLAN SAS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	14h15-15h15

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 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 type="checkbox"/>

Références documentaires

Projet de RCP de SERENOA REPENS MYLAN 160 mg, gélule

RCP de PERMIXON 160 mg, gélule

Projet de monographie Palmier de Floride (EMA/HMPC/280079/2013)

Rapport d'évaluation support de la monographie Palmier de Floride (EMA/HMPC/137250/2013)

Extraits module 3 de SERENOA REPENS MYLAN 160 mg, gélule

Regulatory Q & A on herbal medicinal products (EMA/HMPC/345132/2010 Rev.2¹ Corr)

Présentation de la problématique

Le Laboratoire Mylan a déposé une demande d'AMM à base de plantes dont la substance active est un extrait de fruit de Palmier de Floride (*Serenoa repens*). La demande est positionnée en « usage médical bien établi ».

A l'appui de sa demande le laboratoire fournit des données bibliographiques (précliniques et cliniques) se rapportant essentiellement à la spécialité PERMIXON (autorisée en France depuis 1992). L'objectif du développement pharmaceutique proposé par le laboratoire est le développement d'un produit équivalent à PERMIXON.

L'extrait (hexanique) de *Serenoa Repens* utilisé dans le PERMIXON est mentionné dans le projet de monographie publié par l'EMA tandis que celui (au CO2 supercritique) de la spécialité SERENOA REPENS MYLAN est totalement absent de ce projet.

En revanche, les 2 extraits sont couverts par la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Pour rappel, le point (R7) du document Regulatory Q & A on herbal medicinal products de l'EMA fixe les critères permettant de démontrer la comparabilité entre une spécialité proposée et une préparation listée dans une monographie HMPC.

A noter qu'il existe aussi en France une autre spécialité à base de Palmier de Floride, il s'agit de la spécialité PRODINAN autorisée en France depuis 2010.

Un évaluateur de l'ANSM évoque la discussion du HMPC ayant conduit à la décision de ne pas inscrire l'extrait au CO2 supercritique de *Serenoa Repens* dans le projet de monographie HMPC.

Le secrétaire de séance précise que le HMPC ne se prononce pas pour un dossier donné mais qu'il se base sur les données de littérature publiée pour établir ses monographies.

Il est souligné que le rapport d'évaluation support de la monographie Palmier de Floride (EMA/HMPC/137250/2013) indique que le résultat de l'étude faite sur l'extrait au CO2 super critique était positif mais l'étude n'a pas été considérée suffisante à elle seule car sa durée n'était pas suffisamment longue, il est également souligné qu'il y avait de nombreuses études avec l'extrait hexanique mais que les études n'étaient pas toutes positives. Toutefois, l'ensemble des études avec l'extrait hexanique a permis de conclure à un usage bien établi de cet extrait, ce qui n'a pas été le cas pour l'extrait au CO2 supercritique.

Plusieurs membres estiment que l'extrait de *Serenoa Repens* est un extrait particulier. Il s'agit d'un extrait qui concentre les acides gras jusqu'à des taux de 95%. Ce n'est pas la même problématique que pour d'autres types d'extraits qui ont des teneurs en constituants thérapeutiques beaucoup plus faibles.

En conséquence, s'agissant d'un extrait qui n'est pas classique, plusieurs membres estiment que l'on peut ne pas suivre exactement les recommandations du Q & A du HMPC et il ne leur semble pas nécessaire d'avoir, dans ce cas, le même solvant, le même DER si d'autres critères sont remplis.

Un membre estime que si dans le dossier des études comparatives des profils CPG en acides gras, insaponifiables, alcools etc entre SERENOA REPENS MYLAN et PERMIXON montrent des résultats équivalents, on pourrait conclure à la similarité des 2 produits.

La question est de savoir si le laboratoire a fait les bonnes comparaisons (profils, etc), question à laquelle il ne peut être répondu ce jour, le dossier pharmaceutique n'ayant pas encore été évalué dans sa totalité.

Selon certains membres, la comparabilité de la toxicité entre les 2 extraits devrait également être discutée.

Question posée	Au regard de la monographie HMPC et du point (R7) du document « Regulatory Q & A on herbal medicinal products » de l'EMA, peut-on conclure à un usage médical bien établi pour l'extrait au CO2 supercritique de la spécialité SERENOA REPENS MYLAN ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	9	
Nombre d'avis favorables	7 sur le principe (voir ci-dessous)	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	2	
Avis relatif à la question posée	La majorité des membres présents (9 sur 11) seraient prêts, sur le principe à accepter cet extrait si la preuve de l'équivalence entre les 2 extraits est fournie. Les 2 autres membres ne se prononcent pas. La question prévue initialement est donc reportée à un prochain GTE afin de discuter des données pharmaceutiques et toxicologiques versées, ces données n'ayant pas encore été évaluées dans leur totalité.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	EXTRAIT DE PEPIN DE RAISIN BIOGARAN CONSEIL 150 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant / BIOGARAN
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	15h00-15h45

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 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 type="checkbox"/>

Références documentaires

Projet de RCP de EXTRAIT DE PEPIN DE RAISIN BIOGARAN CONSEIL 150 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant
RCP d'ENDOTELON 150 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
Regulatory Q & A on herbal medicinal products (EMA/HMPC/345132/2010 Rev.2 ¹ Corr)
Module 3 EXTRAIT DE PEPIN DE RAISIN BIOGARAN
Extraits Module 3 : préparation de l'extrait pépin de raisin BIOGARAN
Extraits module 3 ENDOTELON : préparation extrait/spécifications SA et PF

Présentation de la problématique

Le Laboratoire Biogaran a déposé une demande d'AMM à base de plantes dont la substance active est un extrait de pépin de raisin. La demande est positionnée en « usage médical bien établi ».

A l'appui de sa demande le laboratoire fournit des données bibliographiques (précliniques et cliniques) se rapportant essentiellement à la spécialité ENDOTELON (autorisée en FR depuis 1988).

Par ailleurs, en plus des données pharmaceutiques, le module 3 comprend une étude comparant les profils des 2 produits finis (la nouvelle spécialité revendiquée versus ENDOTELON). Aucune comparaison directe sur les substances actives des 2 spécialités n'est fournie.

Il est à noter que le pépin de raisin ne bénéficie ni d'une monographie de la Pharmacopée Européenne ni d'une monographie du HMPC.

Un membre présente les points clés du procédé d'extraction qui est très complexe. Au vu du procédé de fabrication de l'extrait d'ENDOTELON fourni dans les références documentaires du GTE, les procédés d'extraction semblent avoir des points communs pour certaines étapes et certains solvants sans pouvoir conclure pour autant à la similarité de ces deux procédés.

Il est indiqué que le laboratoire a extrait la substance active du noyau de la spécialité ENDOTELON, il a ensuite comparé l'extrait obtenu avec leur extrait. Les profils obtenus sont similaires. Toutefois, il est précisé qu'il n'y a pas de comparaison quantitative entre les 2 extraits, seul des profils HPLC comparatifs entre les 2 extraits concernant les catéchine, épicatechine et dimères ont été versés, ce qui ne préjuge pas d'une équivalence quantitative entre les 2 extraits. Par ailleurs, lors du développement pharmaceutique, le laboratoire a adapté la formulation du produit fini afin d'obtenir un profil de dissolution semblable à celui d'ENDOTELON.

Un évaluateur ANSM indique que le dossier a été jugé satisfaisant sur le plan galénique.

Question posée	Dans le cadre d'un positionnement en « usage médical bien établi », les données fournies par le laboratoire (notamment sur <u>la substance active</u> dans le module 3) permettent-elles de conclure à la similarité entre la spécialité revendiquée et ENDOTELON ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	9
	Nombre d'avis favorables	0
	Nombre d'avis défavorables	5
	Nombre d'abstention	4
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents estime que les données fournies par le laboratoire ne permettent pas de conclure à la similarité entre EXTRAIT DE PEPIN DE RAISIN BIOGARAN et ENDOTELON, notamment en l'absence de démonstration de teneurs identiques en catéchine, épicatechine et dimères entre les 2 spécialités.
	<i>Avis minoritaires</i>	Quatre membres s'abstiennent.
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Projet de Révision de l'Avis aux demandeurs pour les médicaments homéopathiques-Module 3 - Demande d'AMM/d'enregistrement
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

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 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 type="checkbox"/>

Références documentaires

Projet de Révision de l'Avis aux demandeurs pour les médicaments homéopathiques-Module 3 - Demande d'AMM/d'enregistrement

Présentation de la problématique

Discussion sur le Projet de Révision de l'Avis aux demandeurs pour les médicaments homéopathiques-Module 3 - Demande d'AMM/d'enregistrement.

La partie « Substance active » du module 3 du projet de révision de l'Avis aux demandeurs a été discutée. Suite à ces discussions, quelques modifications sont apportées au projet.
La partie « Produit fini » sera discutée à un prochain GTE.