

Médicaments à base de plantes dans le contexte réglementaire européen

Fernand Sauer

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
7, Westferry Circus Canary Warf E14 4HB London - UK

Résumé

En Europe, les médicaments à base de plantes connaissent un regain d'intérêt important : ils représentent, selon des données récentes, un chiffre d'affaire d'environ 4 milliards d'euros dont la moitié pour le marché allemand et un quart pour la France.

1400 plantes médicinales ont été recensées dans les diverses préparations autorisées dans les pays de l'Union Européenne. L'intérêt grandissant ne vient pas seulement du grand public mais également des médecins qui prescrivent de plus en plus de ces produits alors que ceux-ci ne sont pas en prescription obligatoire.

Et pourtant, les scientifiques ne considèrent pas les études mentionnées dans la documentation bibliographique de référence et, les autorités compétentes ne reconnaissent pas toujours pleinement les médicaments à base de plantes.

La complexité des préparations à base de drogues végétales explique les attitudes diverses et ambiguës des autorités nationales d'autorisation de mise sur le marché par rapport à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de ces produits.

La diversité des situations dans les Etats membres, certains problèmes spectaculaires, notamment les accidents rénaux qui se sont produits en Belgique il y a 5 ans avec des plantes chinoises (*Aristolochia fungii*) ou encore les interactions entre le millepertuis et les médicaments anti-rétroviraux et l'engouement populaire ont conduit l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments à se pencher sur la question des médicaments à base de plantes, à la demande du Parlement, conscient du fait que cette situation peut avoir des retombées négatives sur la santé publique.

Ne faisant pas partie du thème principal de l'Agence, centré sur les médicaments innovateurs, un groupe de travail sur les médicaments à base de plantes a été créé.

Cadre général de la réglementation pharmaceutique européenne

Les objectifs du système européen de réglementation pharmaceutique sont clairement définis :

- la protection et promotion de la santé publique en Europe ;
- la création d'un marché unique pour les médicaments ;
- le renforcement du potentiel de recherche et développement pharmaceutique en Europe à travers une coopération internationale poussée.

L'histoire de la réglementation européenne remonte à plus de 30 ans, mais ce n'est que dans les années 80 que cette législation de principe a reçu un contenu technique et, plus particulièrement dans les années 90, avec la création de l'Agence (Figure 1). C'est en 1993 que les chefs d'états des différents gouvernements ont décidé d'établir le siège à Londres. Elle est opérationnelle depuis 1995 et son objectif est la protection et la promotion de la santé publique

en Europe en se concentrant notamment sur la réglementation des médicaments innovateurs dits de "haute technologie" et issus des biotechnologies.

Figure 1



History of the EU system



- 1965 - Directive 65/65 on basic principles
- 1975 - First testing directive
- 1981 - Specific veterinary legislation
- 1985 / 1992 - Single market project launched
- 1993 - Council regulation (EEC) N°2309/93 adopted and London chosen as seat of EMEA

Depuis lors, les compétences de l'Agence ont été élargies à la Norvège et l'Islande, deux pays non-membres de l'Union Européenne. L'an prochain tout le système de réglementation sera l'objet d'une révision par l'institution politique, en parallèle avec la discussion sur la création d'une agence de sécurité alimentaire. Enfin, actuellement, un des principaux thèmes de réflexion est l'élargissement de l'Union Européenne à au moins 10 pays d'Europe Centrale et Orientale.

Depuis quelques années, les autorités nationales compétentes et l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments appliquent les mêmes réglementations obligatoires. Il s'agit à la fois de règlements à caractère quasi fédéral, comme ceux de la "Food and Drug Administration" aux États-Unis mais aussi de directives devant être transposées dans les législations nationales et enfin d'une pharmacopée européenne, convention non pas seulement de l'Union Européenne mais du Conseil de l'Europe et qui regroupe une quarantaine de pays d'Europe Centrale, Occidentale et Orientale.

En dehors de ces règles à caractère impératif, l'Agence émet beaucoup de notes explicatives, de texte pour les fabricants et les chercheurs sous forme de "guidelines" c'est-à-dire des textes sans caractère obligatoire mais qui interprètent de façon codifiée les recommandations aux fabricants des différentes autorités nationales et européennes. Il leur appartient soit de suivre ces recommandations, soit de valider une démarche alternative. C'est un instrument de dialogue permettant de ne pas surcharger les réglementations mais d'adapter son interprétation à l'avancement des connaissances scientifiques et techniques.

L'Agence Européenne est virtuelle puisqu'elle est basée sur un tissu d'autorités nationales. Elle utilise la compétence de 2 300 experts dans toutes les disciplines et couvre les médicaments humains et vétérinaires. Pour chacun de ces experts, une déclaration d'intérêt et un profil scientifique est rendu public. Dans ce réseau, participent 26 autorités nationales qui possèdent parfois 2 agences séparées. Entre ces autorités, un réseau télématique très puissant que nous appelons "eudra.net" permet des communications et des échanges continus. Ce réseau dynamique permet à l'Agence de ne fonctionner qu'avec 200 personnes à sa disposition, contrairement à son équivalent aux États-Unis la "Food and Drug Administration", administration bien plus considérable dont le budget de l'année 2000 est de 50 millions d'euros.

Le système européen de réglementation pharmaceutique comporte principalement 3 procédures dont deux sont européennes :

- * la première est appelée centralisée c'est à dire qu'elle se concentre sur les médicaments de "haute technologie" ou issus des biotechnologies qui sont l'apanage de l'Agence. Ces évaluations aboutissent à une seule autorisation valable dans l'ensemble de la Communauté Européenne. C'est donc une autorisation fédérale unique ;

- * la deuxième procédure est une reconnaissance mutuelle pour les médicaments plus conventionnels. Cela commence par une évaluation nationale qui doit être ensuite reconnue. En cas de désaccord entre les pays concernés, l'Agence Européenne effectue un arbitrage ;

- * ensuite, il y a une autorisation nationale pour les produits qui n'ont qu'une vocation nationale ou locale. C'est le cas de beaucoup de plantes médicinales, en Allemagne par exemple.

L'autorisation unique européenne pour les médicaments nouveaux aboutit à une seule autorisation et un seul régime de prescription mais cela ne concerne ni le remboursement par la sécurité sociale ni la réglementation des prix.

Le travail de l'Agence a débouché sur l'autorisation de 140 médicaments innovateurs depuis 1995. Le plus spectaculaire est la diminution de 6 à 1 an du temps nécessaire à un nouveau médicament pour arriver sur le marché européen.

Très récemment, après une longue campagne de persuasion et avec l'aide de la Présidence Française au Conseil des Ministres, l'Europe s'est engagée dans la voie des médicaments "orphelins". Ce sont ces médicaments destinés à de petits groupes de patients souffrant de maladies rares. On a recensé environ 5 000 maladies rares dans l'Union Européenne et l'Agence vient de commencer des travaux suite à l'adoption d'une réglementation pour ces médicaments. Parmi les mesures incitatives, sont prévues une exclusivité de marché de 10 ans, une assistance à la recherche par l'Agence Européenne et des réductions de coûts de redevance.

Comme il s'agit de médicaments très innovateurs mais souvent dangereux, il a été nécessaire de mettre en place un système de pharmacovigilance très élaboré. En exemple, il a déjà été signalé des interactions entre le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et les médicaments anti-rétroviraux.

La place des médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes suivent les procédures soit d'autorisation purement nationale ou de reconnaissance mutuelle des autorisations et non pas par le système central puisqu'il ne se qualifie pas pour cette procédure réservée aux médicaments de haute technologie.

Des produits autorisés par la procédure de reconnaissance mutuelle existent déjà. Cependant, on rencontre de grandes différences dans l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité entre les différents états membres, mais surtout dans l'interprétation et l'acceptation des données bibliographiques. C'est à ce titre que l'Agence Européenne s'efforce de rapprocher les points de vue.

Son rôle consiste à clarifier l'interprétation des textes ordinaires et d'influencer le législateur lorsqu'il s'agit de les adapter aux cas particuliers des médicaments à base de plantes. La tendance dans les états membres est de créer un régime dérogatoire sous la pression des évènements mais sans harmonisation européenne.

L'Agence, qui n'a pas vocation de s'occuper de ces médicaments, a néanmoins créé en 1997 un groupe de travail ad hoc (Working Group on Herbal Medicinal Products) sur les médicaments à base de plantes, dont la présidence est assurée par le Docteur Konstantin Keller de l'Institut Allemand des Médicaments (Bipharm). Ce groupe est composé d'experts et des représentants des Etats Membres, du Parlement Européen, de la Commission, ainsi que d'observateurs de la Pharmacopée Européenne basée à Strasbourg (Figure 2).

En 1999, le Conseil d'Administration de l'EMA a souhaité donner un caractère permanent à ces activités en en faisant un groupe de travail ordinaire et a accueilli de nouveaux membres des pays d'Europe Centrale et Orientale ainsi que des experts de Norvège et de l'Islande. C'est également en 1999 que le groupe a établi des contacts avec la Société Européenne d'Ethnopharmacologie, l'ESCOP et d'autres associations intéressées.

Le travail accompli depuis 1997 a permis de suggérer de nouvelles orientations et exigences relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à base de plantes, tant du point de vue de la fabrication que de la culture et de la récolte.

En matière de sécurité, le groupe a émis une note explicative sur les essais de pharmacologie et de toxicologie. Les travaux sont moins avancés dans le domaine de l'efficacité, néanmoins une note sur les associations de médicaments à base de plantes a déjà paru.

Le groupe travaille actuellement d'une part sur des propositions, des pistes d'orientation à propos de la preuve de l'efficacité dans les données bibliographiques ; et d'autre part sur la production de résumés des caractéristiques des produits c'est à dire des mono-

graphies scientifiques. Mais cela fait l'objet de controverses importantes entre les comités scientifiques classiques et le groupe particulier sur les médicaments à base de plantes (Figures 3, 4 et 5).

Les futurs aspects réglementaires ne sont pas du ressort de l'Agence mais elle se sert du groupe de travail sur les médicaments à base de plantes pour formuler des vœux et émettre des propositions ; la Commission Européenne à Bruxelles vient d'annoncer une nouvelle initiative à propos de la réglementation des suppléments minéraux et vitaminés dans l'alimentation. Ce sera un nouveau thème de réflexion et de discussion proche du domaine pharmaceutique et espérons que cette proposition contribuera à délimiter plus clairement la frontière entre les médicaments et les autres produits.

L'EMA a développé un site internet où l'on peut accéder aux rapports de nature générale, aux rapports publics d'évaluation de médicaments nouveaux mais également aux travaux du groupe sur les médicaments à base de plantes.

Des normes spécifiques de qualité figurent sur le site. Elles seront ensuite intégrées dans la série intitulée "la réglementation des médicaments dans la Communauté Européenne" publiée par la Commission.

D'autres documents d'orientation sont encore en cours d'examen et devraient, à l'avenir, réduire les incertitudes liées à la démonstration de l'efficacité des médicaments à base de plantes, garantissant ainsi un niveau élevé de protection des consommateurs.

Figure 2

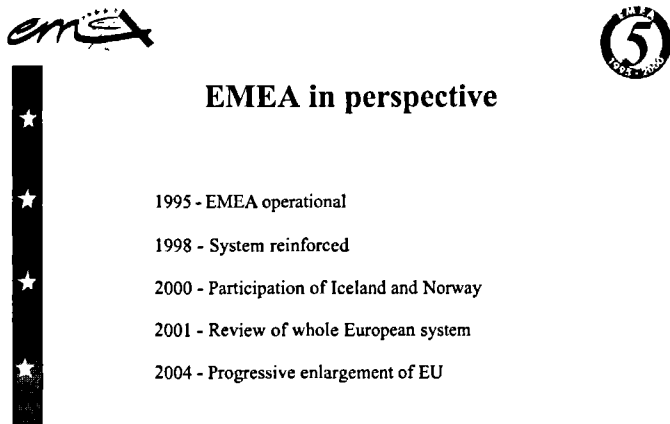
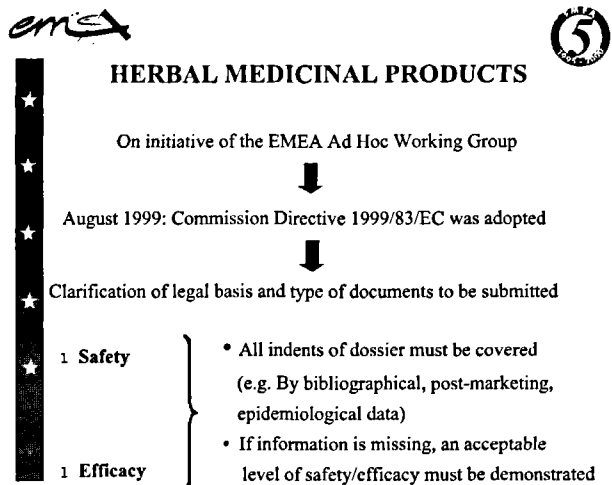


Figure 3



Conclusion

Les médicaments à base de plantes constituent pour l'Europe mais aussi pour le reste du monde un héritage et un patrimoine utile qu'il ne faut pas perdre.

L'Agence s'inspire, dans ses discussions techniques, des travaux à la fois de l'ESCAP en Europe et de l'O.M.S. pour le reste du monde, et qui a créé à cet effet un groupe de travail particulier. Récemment, les États-Unis ont également montré un intérêt grandissant, en particulier les firmes de biotechnologie, pour les médicaments à base de plantes qui ont leur place dans la révolution des sciences du vivant se produisant actuellement sous nos yeux.

L'adresse du site est la suivante :

<http://www.eudra.org/emea.html>

Figure 4



Quality/GMP



- ★ **1. To be adopted by CPMP in mid-2000**
 - Tabular formats for herbal medicinal products (EMEA/HMPWP/16/99)
 - Notice to Applicants. Part II: Concerning chemical, pharmaceutical and biological documentation for herbal medicinal products (EMEA/HMPWP/8/99)
 - Note for guidance on Quality of herbal medicinal products (EMEA/HMPWP/9/99)
 - Note for guidance on Specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, drug preparations and herbal medicinal products (EMEA/HMPWP/19/99)
- ★ **2. Finalised by Working Party following consultation**
 - Comments for revision of Good Manufacturing Practice (GMP) provisions (EMEA/HMPWP/7/99)
 - Comments on the CPMP Note for guidance on stability testing after a type II variation to a marketing authorisation (EMEA/HMPWP/21/99)
- ★ **3. Under preparation in Working Party**
 - Proposal for guidance on good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin (EMEA/HMPWP/31/99)

Figure 5



Safety



- ★ **Finalised by Working Party following consultation**
 - Comments on Notice to Applicants Volume 2B Part IC2 "Expert report on toxico-pharmacological documentation" and Part III "Toxico-pharmacological documentation" (EMEA/HMPWG/10/99)
- ★ **Proposal for a Note for guidance on non-clinical testing of herbal drug preparations with long-term marketing experience - guidance to facilitate mutual recognition and use of bibliographic data (EMEA/HMPWG/11/99)**

Herbal medicines in the framework of European regulations

Fernand Sauer

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
7, Westferry Circus Canary Warf E14 4HB London - UK

Résumé

Herbal medicines have experienced renewed interest in Europe. According to recent statistics, the corresponding turnover is about 4 billion euro, half of it for Germany and a quarter for France.

1'400 medicinal plants have been recorded in the various preparations authorized in France. This growing interest is spreading, not only in the public at large, but also among doctors who prescribe more and more of these products though there is no obligation to do so.

However, scientists sometimes disregard the studies mentioned in the literature and documentation for reference and the competent authorities are not prepared to acknowledge the qualities of herbal medicines

The complexity of preparations based on vegetable drugs might be taken as the cause of the ambiguous attitudes displayed by the national authorities in charge of issuing marketing authorizations when it comes to assessing the quality, safety and efficacy of these products.

The wide range of situations in the member states, some dramatic events such as the kidney accidents that occurred in Belgium five years ago or the interaction between St-John's wort and the anti-retroviral medicines, and popular interest had induced the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products to address the issue of herbal medicines on request by the Parliament as they were aware that this situation might have negative repercussions on public health.

As this topic is not pivotal in the preoccupations of the Agency whose research is focused on innovative medicines, a taskforce was set up to investigate plant-based medicines.

General framework for the EU regulations on pharmaceuticals

The objectives of the EU regulations for pharmaceuticals have been clearly outlined:

- protection and promotion of public health in Europe;
- creation of a single market for medicines;
- reinforcement of the potential for pharmaceutical research and development in Europe through enhanced international cooperation.

The history of EU regulations dates back to over 30 years, but this basic legislation was complemented with technical contents only in the 80s, and more specifically in the 90s when the EMEA was founded. In 1993 the heads of state of the various nations decided to establish the head office in London. The institution has been active since 1995 and its objective is to protect and promote public health in Europe by focusing on the regulations applying to inno-

vative medicines, or so-called "high tech" drugs produced by biotechnology.

The scope of activity of the Agency has been extended in the meantime to Norway and Iceland, two countries which are not EU

Figure 1



History of the EU system



- 1965 - Directive 65/65 on basic principles
- 1975 - First testing directive
- 1981 - Specific veterinary legislation
- 1985 / 1992 - Single market project launched
- 1993 - Council regulation (EEC) N°2309/93 adopted and London chosen as seat of EMEA

member states. The set of regulations will be submitted to a thorough revision by the body politic next year, parallel to a discussion on the creation of a food safety agency. finally, another issue currently under discussion is the enlargement of the EU to at least 10 nations of Central and Eastern Europe.

In the past few years, the national authorities and the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products apply the same mandatory regulations. These are not only regulations that have near to federal character, similar to that of the Food and Drug Administration in the USA, but also directives meant to be introduced into national legislation, and finally a European pharmacopoeia as a convention promoted by not only the European Union, but also the Council of Europe with some 40 countries of Western, Central and Eastern Europe.

Next to these regulations having binding character, the Agency issues numerous explanatory memos, documents for the manufacturers and researchers in the form of "guidelines", i.e. texts that are not binding but offer a codified interpretation of the recommendations for manufacturers and national and European authorities. It is not up to them; either to abide to these recommendations, or to validate an alternative approach. It is a tool for debating to avoid any unnecessary cluttering of regulations and pave the way to proper interpretation and updating of scientific and technical knowledge.

The European Agency is a virtual institution since it is based on a fabric of national authorities. It relies on the expertise of 2'300 experts in all disciplines and deals with human and veterinary drugs. All experts have to publicize a declaration of intent and a scientific profile. 26 national authorities – which sometimes have an agency of their own - are involved in the network. All members are connected by a powerful network called "eudra.net" so that fast communication and continuous exchange are possible. The Agency can rely on this dynamic network; however it has a staff of 200 people, which compares rather poorly with its American equivalent, the "Food and Drug Administration", as the latter institution is much stronger in terms of staffing and the 2000 budget was no less than 50 million euros.

The European regulation system for pharmaceutical products covers 3 main procedures, two of them being specifically European:

- the first one is called the centralized procedure i.e. it focuses on "high tech" drugs or drugs produced by biotechnologies; this operation is the prerogative of the Agency. The resulting assessments lead to establishing one authorization valid for the whole of the European Community. It can therefore be considered as a single federal authorization ;
- the second procedure has the form of a mutual recognition applying to more traditional drugs. The initial step is an nation-

wide assessment which should then be validated by all. In the event of disagreement between the countries concerned, the European Agency comes up as an arbitrator;

- the next step is a national authorization for the products whose scope of application is only one national or local. This applies, for instance, to many medicinal plants used in Germany.

The European single authorization for the new drugs leads thus results in only one authorization and there is only one prescription mode; however, this regulation does not apply to either social security reimbursements or price control regulations.

The work of the Agency has led to issuing an authorization for 140 innovative drugs since 1995. The most remarkable aspect of its efficiency is a 6-fold shortening of the time necessary to have a new drug on the European market.

Quite recently, after prolonged campaigning and lobbying, and under the impetus of the French Presidency at the Council of Ministers, the EU has undertaken to solve the problem of "orphan" drugs. This expression refers to this type of drugs designed for small numbers of patients suffering from rare affections. Some 5'000 rare diseases of this kind have been listed in the European Union and the Agency has just initiated extensive work following the adoption of a regulation applying to these drugs. Among incentives, we should mention a exclusive rights clause for marketing valid for 10 years, assistance for research provided by the European Agency and a reduction of licence fees.

As we are dealing with innovative but often dangerous drugs, a very elaborate pharmaco-vigilance system has to be set up. For instance, some interaction between St-John's wort (*Hypericum perforatum*) and antiretroviral drugs has been reported.

The position of herbal medicinal products

The plant-based drugs are submitted to procedures leading to authorisation that is either strictly national or given by mutual recognition, and not by the central authority since the latter is not empowered for this procedure restricted to "high tech" drugs.

Products authorized through the mutual recognition procedure are already on the market. However, there are major discrepancies between the various Member States when it comes to assessing the quality, safety and effectiveness of products, in particular concerning the interpretation and the validation of bibliographical data. In this respect, the European Agency endeavours to bridge the gaps between the various points of view.



Its role consists in clarifying the interpretation of the ordinary texts and to influence the legislator when it comes to adapt them to the particular cases of the drugs containing plants. The tendency in the Member States is to create a derogatory mode under the pressure of the events but without European harmonization.

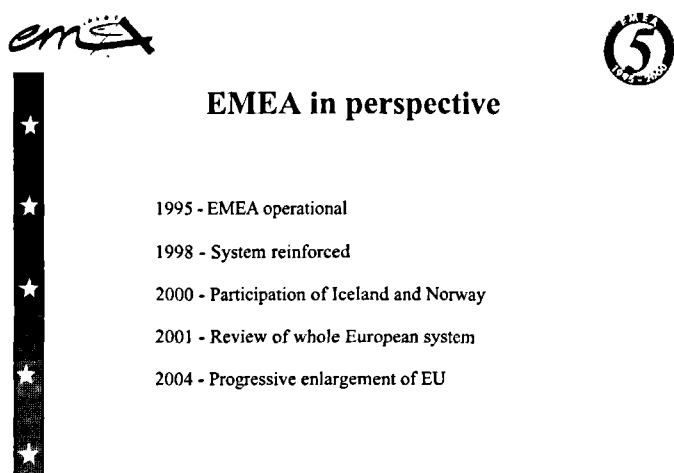
The Agency, whose scope of activities does not include dealing with this type of drugs, has nevertheless created in 1997 an ad hoc working group (Working Group on Herbal Medicinal Products) to deal with the issue of plant-based drugs; this committee is currently chaired by Doctor Konstantin Keller of the German Drug Institute (Bipharm). This group is composed of experts and representatives delegated by the Member States, MEPs, members of the European Commission, and observers of the European Pharmacopoeia whose office in Strasbourg (Figure 2).

In 1999, the Board of directors of EMEA made moves to give permanent character to the activities of this group by giving up the status of an ordinary working group; they also adopted new members from the Central and Eastern European countries and also experts from Norway and Iceland. In 1999, the group likewise established contacts with Société Européenne d'Ethnopharmacologie, ESCOP and other associations interested.

The work that has been accomplished since 1997 made it possible to suggest new orientations and requirements relating to quality, safety and the effectiveness of plant-based drugs, from the point of view of manufacturing, and also cultivating and collecting.

Concerning safety, the group issued a memo with information and explanations about the testing protocols in pharmacology and toxicology. Research is less advanced as far as efficacy is concerned; however, a memo on possible combinations of plant-based drugs has already been published.

Figure 2



The group is currently working in two areas: on the one hand, examining proposals and leads related to the potential efficacy of drugs as reported in bibliographical data; on the other hand, drafting notes on products specifications, i.e. scientific monographs. But this is the subject of very controversial debating between the traditional scientific committees and the specific group working on plant-based drugs (Figures 3 and 4).

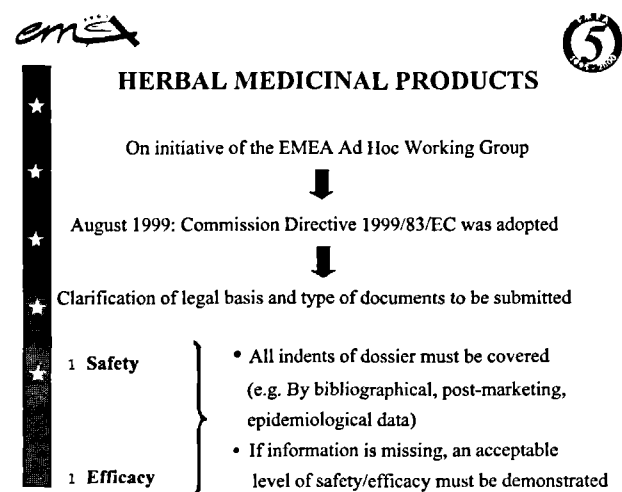
The legal dimension of the issue is outside the scope of competence of the Agency. All the same, the Agency turns to the working group dealing with herbal medicinal products to make suggestions and table proposals. The European Commission in Brussels has just announced a new initiative in connection with the regulations applying to mineral and vitaminised additives in food products. This will another theme for thought and discussion, closely related to pharmaceutical issues. We hope that this proposal will help us draw clearer borderlines between medicinal products proper and the other products.

EMEA has developed an Internet site where specialists can have access to reports of general character, assessment reports on new drugs published by public organisations, and also the proceedings of the work group on plant-based drugs.

Specific quality standards have also been taken up in the Website. They are to be integrated into the series entitled "Regulations applying to Medicinal Products within the European Community" published by the European Commission.

Other policy papers are still under examination; they are meant to reduce in the short term the uncertainties related to a demonstration of the efficacy of herbal medicinal products, thus ensuring a high level of consumer protection and safety.

Figure 3



Conclusion

The stock of herbal medicinal products represents a major asset and a heritage for Europe and the rest of the world and it should be preserved with the utmost care.

For its research and technical work, the Agency relies on the work of ESCOP in Europe and W.H.O. for the rest of the world; it has set up a specific working group for that purpose. The United States – in particular biotech corporations - have recently shown growing interest in herbal medicinal products as these drugs are likely to assume to strengthen their position in the revolution currently developing in the field of life sciences.

The Website address is as follows:
<http://www.eudra.org/emea.html>

Figure 5

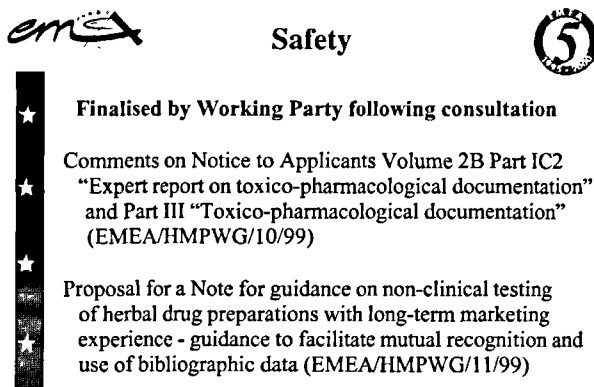


Figure 4

