

Numéro unique de document :GT212015031

Date document 25 06 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° N° 2015-03

Séance du 25 juin 2015 de 14h00 à 18h00 en salle 3

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Projet de révision de l'Avis aux demandeurs pour les médicaments homéopathiques-Module 3	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	ARKOGELULES MELISSE, gélule	Pour discussion
3.2	CHOPHYTOL solution buvable / CHOPHYTOL, comprimé enrobé	Pour discussion
3.3	SPASMINE, comprimé enrobé	Pour discussion
3.4	ALFALFA TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral	Pour discussion
3.5	CALENDULA OFFICINALIS, solution buvable en gouttes	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
4.2	<nom>	
...		
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

	Nom du dossier	ARKOGELULES MELISSE, gélule / ARKOPHARMA
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Au niveau pharmaceutique, la question suivante relative à la drogue végétale a été posée au laboratoire : **les régions de culture sont à préciser en Allemagne et en France ainsi que les agents phytosanitaires susceptibles d'être employés et les pesticides utilisés.**

Le laboratoire répond que les agents phytosanitaires et les pesticides sont susceptibles de varier chaque année et qu'il n'est ainsi pas possible de fixer une liste.

De même, il précise que la recherche des résidus de pesticides listés dans le chapitre général (2.8.13) « Pesticide-Residues » de la Pharmacopée Européenne est réalisée en routine. De plus, tout autre résidu de pesticide dont la présence est suspectée du fait de son emploi en cours de culture est contrôlé dans le lot de production correspondant.

Question posée	Est-il acceptable qu'aucune donnée relative à la nature et aux limites des agents phytosanitaires et pesticides potentiellement utilisés ne soit mentionnée dans le dossier ?
-----------------------	---

Dossier (2)

	Nom du dossier	CHOPHYTOL 20 %, solution buvable / CHOPHYTOL, comprimé enrobé / ROSA- PHYTOPHARMA
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Au niveau pharmaceutique, la question suivante relative à la stabilité du produit fini a été posée au laboratoire : **la teneur en acides phénols est à mentionner dans les spécifications à péremption en indiquant la variation par rapport au T0.**

En réponse, le laboratoire fixe la teneur en acide chlorogénique (dosage par CLHP/UPLC) à « 50 à 280 mg / 100 ml » pour la solution buvable, « 0.9 à 4.4 mg » pour le comprimé et spécifie la variation de teneur en % par rapport à T0 à « 70 à 130 % ».

Cet écart de 30 % est donc nettement supérieur à celui admis pour les marqueurs analytiques qui est généralement de 10 %.

Question posée	Compte tenu de l'instabilité de l'acide chlorogénique, cet écart est-il acceptable sans autre justification ?
-----------------------	---

Dossier (3)

Nom du dossier	SPASMINE, comprimé enrobé / JOLLY-JATEL
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Au niveau pharmaceutique, la question suivante relative à la spécification a été posée au laboratoire : **la monographie de la pharmacopée française concerne la fleur d'aubépine. Son utilisation par le façonnier (LAPHAL) n'est pas acceptable puisque la partie de plante est différente et de plus les méthodes de dosage utilisées dans cette monographie et celle de la feuille avec fleur de la pharmacopée européenne sont différentes.**

Dans sa réponse, le laboratoire ne fait plus référence à la monographie « Fleur d'aubépine » de la Pharmacopée française et choisit d'appliquer l'ancienne monographie « Sommité fleurie d'aubépine » abrogée de la Pharmacopée française. De plus, il apparaît que le contrôle de la poudre d'aubépine est différent selon qu'il est réalisé par le fabricant de la poudre (contrôle selon la monographie de la Pharmacopée européenne) ou le façonnier (contrôle selon la monographie de la Pharmacopée française abrogée en 1998).

Question posée	La position du façonnier d'avoir une norme interne pour la poudre différente de celle en vigueur pour la drogue végétale est-elle acceptable ?
-----------------------	--

Dossier (4)

Nom du dossier	ALFALFA TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral/BOIRON
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les laboratoires BOIRON ont déposé en juillet 2009, une demande d'AMM pour la spécialité ALFALFA TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral avec l'indication thérapeutique suivante : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans l'asthénie ».

Lors de précédentes évaluations, des objections ont été soulevées sur les plans clinique, toxicologique et pharmaceutique.

Ainsi, les questions sur le plan clinique, étaient les suivantes :

- *Aucune référence bibliographique versée par le laboratoire ne justifie l'usage homéopathique traditionnel de la teinture mère d'Alfalfa dans l'indication revendiquée. En effet, les signes mentionnés dans les matières médicales ne correspondent pas à l'indication « asthénie » qui est une indication de la phytothérapie.*
- *La pathogénésie présentée, sans aucune précision sur les modalités et les conditions de l'expérimentation,*

n'apporte pas d'éléments supplémentaires au dossier permettant de justifier l'usage homéopathique traditionnel de la souche dans l'indication proposée.

- La citation d'Alfa dans le listing d'un répertoire n'est pas suffisante pour prouver son usage homéopathique.

- L'intérêt de l'indication chez l'enfant n'est pas démontré au niveau clinique. De plus, il est mentionné dans la réponse apportée au niveau toxicologique, que la spécialité sera réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, sans qu'aucune référence bibliographique, ni aucun rapport d'expert ne viennent justifier ces nouveaux éléments.

- La durée de traitement mentionnée dans la réponse apportée au niveau toxicologique, n'a pas été justifiée.

Le laboratoire verse un document de réponse aux questions soulevées par l'agence.

Question posée 1	Les réponses apportées par le laboratoire sont-elles satisfaisantes et permettent-elles de justifier l'usage homéopathique de la teinture mère d'Alfa dans l'indication revendiquée ?
Question posée 2	La population cible, la posologie et la durée de traitement proposées sont-elles justifiées ?

Dossier (5)

Nom du dossier	CALENDULA OFFICINALIS, solution buvable en gouttes /LEHNING
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les laboratoires LEHNING ont déposé en juillet 2011 une demande d'AMM pour la spécialité CALENDULA OFFICINALIS TEINTURE MERE BOIRON, solution buvable en gouttes.

L'indication thérapeutique était : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des traumatismes, des plaies, des boutons (herpès) et des brûlures, pour accélérer leur cicatrisation et prévenir leur complication », avec une posologie de « 20 gouttes 2 fois par jour pour les adultes, 10 gouttes 2 fois par jour chez les enfants et nourrissons » en traitement de 2 semaines, renouvelable sur avis médical.

Lors de précédentes évaluations, des objections ont été soulevées sur les plans sur les plans clinique, toxicologique et pharmaceutique.

Ainsi, les questions sur le plan clinique, étaient les suivantes :

- Aucune expertise clinique rédigée par un médecin n'a été versée.

- Le libellé de l'indication thérapeutique n'est pas clair. Il n'est pas précisé de quel traumatisme ou de quelles plaies il s'agit. Il n'est pas précisé clairement à quoi se rapporte la cicatrisation et à quoi se rapporte la notion de « complication ».

- Compte tenu de l'indication thérapeutique actuellement revendiquée, un avis médical est nécessaire avant instauration du traitement. Par ailleurs, le traitement nécessitera un suivi médical.

- Aucune justification de l'utilisation chez les enfants n'est versée. De plus, la prise per os n'est pas justifiée chez l'enfant de moins de 6 ans et le nourrisson, compte tenu notamment de la teneur en alcool. La posologie devra être

revue en conséquence.

- La durée du traitement préconisée est arbitraire ; elle doit être justifiée ou modifiée pour être adaptée à l'indication.
- Un délai nécessitant la consultation d'un médecin en l'absence d'amélioration est à définir.

Le laboratoire verse un document de réponse aux questions soulevées par l'agence.

Il maintient l'indication thérapeutique proposée initialement et propose une nouvelle posologie :

Enfants de plus de 2 ans : 10 gouttes 2 fois par jour. Un intervalle d'au moins 4 heures est à respecter entre 2 prises.

Chez l'enfant, la durée du traitement ne doit pas dépasser une semaine.

Adultes : 20 gouttes 3 fois par jour. Durée du traitement : 2 semaines. Le traitement pourra être renouvelé sur avis médical. En l'absence d'amélioration après une semaine, consulter un médecin.

Question posée 1	Les réponses apportées par le laboratoire sont-elles satisfaisantes et permettent-elles de justifier l'usage homéopathique, <u>par voie orale</u> , de la teinture mère de Calendula officinalis dans l'indication revendiquée ?
Question posée 2	Le libellé de l'indication thérapeutique est-il clair et justifié par la bibliographie versée?
Question posée 3	La population cible, la posologie et la durée de traitement proposées sont-elles justifiées ?

Dossier (6)

Nom du dossier	Projet de révision de l'Avis aux demandeurs pour les médicaments homéopathiques-Module 3
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

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.