

Numéro unique de document :GT21201505-1

Date document 17 12 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° 2015-05

Séance du 17 décembre 2015 de 14h00 à 18h30 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	
1.2	Adoption du CR de GT21201504 du 24 septembre 2015	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1		
...		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	BIOCARDE, solution buvable en gouttes/LEHNING	Pour discussion
3.2	SENSIVISION AU PLANTAIN, collyre en récipient unidose/CHAUVIN	Pour discussion
3.3	HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS TEINTURE MERE /BOIRON	Pour discussion
3.4	FUCUS VESICULOSUS TEINTURE MERE /BOIRON	Pour discussion
3.5	ACTHEANE, comprimé /BOIRON	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
...		
5.	Tour de Table	

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT21201504 du 24 septembre 2015

Dossier (1)

Nom du dossier	BIOCARDE, solution buvable en gouttes / laboratoires 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 mai 2009, une demande d'enregistrement de médicament traditionnel à base de plantes pour la spécialité BIOCARDE, solution buvable en gouttes

La composition en substances actives est :

AUBEPINE (teinture de sommité fleurie et de fruit d')
Solvant : éthanol à 65% (V/V)
Rapport drogue /solvant : 1 :10 (*Crataegus oxycantha* L.)
AGRIPAUME (teinture des parties aériennes d')
Solvant : éthanol à 65% (V/V)
Rapport drogue /solvant : 1 :10 (*Leonurus cardiaca* L.)
VALERIANE (teinture de racine de)
Solvant : éthanol à 65% (V/V)
Rapport drogue /solvant : 1 :10 (*Valeriana officinalis* L.)
PASSIFLORE (teinture des parties aériennes de)
Solvant : éthanol à 65% (V/V)
Rapport drogue /solvant : 1 :10 (*Passiflora incarnata* L.)
AVOINE (teinture des parties aériennes fleuries d')
Solvant : éthanol à 65% (V/V)
Rapport drogue /solvant : 1 :10 (*Avena sativa* L.)
MELISSE (teinture des parties aériennes fleuries de)
Solvant : éthanol à 65% (V/V)
Rapport drogue /solvant : 1 :10 (*Melissa officinalis* L.)

Lors de précédentes évaluations, il a notamment été demandé au laboratoire de fournir une recherche en développement des aflatoxines en raison de l'origine géographique de la PASSIFLORE.

Le laboratoire verse un document de réponse aux questions soulevées par l'agence, précisant que l'origine est « France » et compte tenu de la partie utilisée non à risque, la recherche des aflatoxines n'est pas réalisée. Or le mock-up de l'EMA a évolué sur ce point.

Question posée 1	La réponse du laboratoire est-elle acceptable ? ou dorénavant
Question posée 2	Si non, faut-il exiger la recherche en routine des aflatoxines ?

Dossier (2)

	Nom du dossier	SENSIVISION AU PLANTAIN, collyre en récipient unidose / Laboratoires CHAUVIN
	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 CHAUVIN ont déposé en septembre 2011, une demande d'enregistrement de médicament traditionnel à base de plantes pour la spécialité SENSIVISION AU PLANTAIN, collyre en récipient unidose. La composition en substance active est :

PLANTAIN LANCEOLE (extrait mou de feuille de)
Solvant : eau
DER :5 – 7 :1 (*Plantago lanceolata* L.)

Lors de l'évaluation, il a notamment été demandé au laboratoire d'exprimer la substance active conformément à la « Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products – EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1) ».

Dans le document versé par le laboratoire en réponse aux questions soulevées par l'agence, le rapport Drogue / Extrait est modifié (4-14 :1) sans justification. Il apparaît également que l'extraction par l'eau est suivie par une purification avec de l'éthanol. De plus la substance active est décrite avec une teneur en aucuboside. Le laboratoire précise qu'il déposera des données complémentaires en vue de remplacer l'aucuboside par l'actéoside.

Question posée 1	La modification de l'extrait est-elle acceptable ?
Question posée 2	Le choix de l'actéoside comme marqueur d'activité est-il acceptable ?
Question posée 3	Si oui, l'actéoside peut-il être pris en considération dans la déclaration de la substance active d'un médicament traditionnel à base de plantes ?

Dossier (3)

	Nom du dossier	HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS TEINTURE MERE /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 avril 2013, une demande d'AMM pour la spécialité HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral.

L'indication thérapeutique est : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des douleurs articulaires (rhumatismes, arthrose) ».

Lors de précédentes évaluations, des objections ont été soulevées sur les plans clinique et toxicologique et pharmaceutique. Ainsi les questions sur le plan clinique étaient les suivantes :

Le dossier de demande d'autorisation de Mise sur le Marché ne répond pas aux dispositions des articles R.5121-28(5) et R. 5121-31 (1) du Code de la Santé Publique Il n'a pas été démontré par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique de la teinture-mère de HARPAGOPHYTUM PROCUBENS est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité ni son utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée de « traitement des douleurs articulaires mineures (rhumatisme, arthrose) ».

2.5 Clinical overview

L'analyse critique des données cliniques figurant dans le dossier n'a pas été versée. Les références bibliographiques versées dans le module 5 ne sont pas analysées. Il est à souligner notamment l'absence totale d'analyse des deux références bibliographiques relatives aux pathogénésies.

La sécurité d'emploi pour une automédication d'un mois dans les douleurs rhumatismales et arthrosiques n'est pas démontrée.

- Les conditions cliniques et physiopathologiques dans lesquelles le médicament doit traiter le patient sont très insuffisantes.

-Les effets indésirables mentionnés dans la littérature ne sont pas analysés.

- La posologie et la durée de traitement ne sont ni justifiées ni argumentées. Le laboratoire présente les différentes posologies proposées dans les références bibliographiques de 50 à 150 gouttes par jour et propose 100 gouttes par jour. Le seul argument du laboratoire est qu'il s'agit d'une valeur moyenne. Cette méthode de détermination de la posologie n'est pas acceptable. De plus, la durée de traitement est proposée sans aucune référence.

- Les informations du patient prévues pour optimiser l'emploi et assurer la sécurité d'emploi du médicament ne sont pas évaluées.

2.7 Clinical summary

Il n'est pas fourni un résumé factuel détaillé de l'information clinique sur le médicament incluse dans le module 5.

Module 5

Les références bibliographiques relatives aux pathogénésies demandées à être versées au dossier par l'ANSM ne sont pas examinées par le laboratoire et par ailleurs sont très difficilement exploitables :

- La référence « LEROY D., DELPORTE G., GORLIER J.P. et MACKOWIAK I.R. Hahnemann aurait-il cru à la griffe du diable ? Mémoire d'Homéopathie, CEC, Lille, 1983. » est tronquée. Seule une partie incomplète du premier chapitre est versée (pages 10 à 22) , les quatre autres chapitres , dont la conclusion, ne sont pas transmis.

- La référence « Pathogénésie 1979 Heinz Kant Proceedings Congres L.M.H.I., mai 1979. Ets » est versée en allemand non traduit. Cependant, il est à noter qu'il ne s'agit pas d'une pathogénésie sur la teinture mère mais sur des dilutions d'Harpagophytum en D3, D6 et D12.

- La référence « Roger van Zandvoort. The complete repertory. The Millennium Edition, 2000. » La bibliographie versée consiste en une page isolée mentionnant Harpagophytum dans une liste. Cet élément n'est pas satisfaisant.

- La référence "Synthesis. Repertorium Homeopathicum Syntheticum, Edition 8.1 Homeopathic Book Publishers London 2001, 1836." ne permet pas d'examiner l'utilisation traditionnelle de la teinture-mère d'Harpagophytum

- Afin que la référence bibliographique « Homöopathische Arzneimittel [German Commission Dor Kommission D] Harpagophytum procumbens. Bundesanzeiger v. 3. Februar 1988 (BAnz 22a), i.d.F. v.8. August 1989 (BAnz 146), 2.Lieferung 1990 » puisse être prise en compte, une comparaison entre la TM Harpagophytum fabriquée conformément à la HAB et la TM Harpagophytum fabriquée conformément à la PF a été demandée par l'ANSM.

Le laboratoire demande la prise en compte de cette référence et affirme la correspondance entre la teinture mère d'Harpagophytum fabriquée conformément à la méthode 1.1.8 de la Pharmacopée Européenne (HAB method 4a) et la teinture mère d'Harpagophytum fabriquée conformément à la méthode 1.1.10 de la Pharmacopée Européenne. Le laboratoire ne répond pas à la question : au lieu de comparer les deux teintures-mères mais compare une partie des deux méthodes de fabrication sans tenir compte que la méthode de fabrication 1.1.8 de la Pharmacopée Européenne (HAB method 4a) précise que « la teinture-mère correspond à la première dilution décimale D1 ».

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

Le laboratoire propose notamment, de modifier :

- L'indication thérapeutique: « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des douleurs articulaires mineures».
- La population cible : adulte et adolescent de plus de 18 ans
- La posologie : 50 gouttes 2 fois par jour.

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'Harpagophytum procumbens dans la nouvelle indication revendiquée ?
Question posée 2	La population cible proposée est-elle correctement justifiée ?
Question posée 3	La posologie et la durée de traitement proposées sont-elles acceptables ?
Question posée 4	La sécurité d'emploi de la teinture mère d'Harpagophytum procumbens, dans le cadre d'une utilisation en automédication, sans l'intervention d'un médecin pour l'instauration et le suivi du traitement, est-elle démontrée?
Question posée 5	Les informations au patient proposées par le laboratoire permettent-elles d'assurer la sécurité d'emploi du médicament ?

Dossier (4)

Nom du dossier	FUCUS VESICULOSUS TEINTURE MERE /BOIR
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 avril 2013, une demande d'AMM pour la spécialité FUCUS VESICULOSUS TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral.

L'indication thérapeutique est : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas de surcharge pondérable (en accompagnement d'une prise en charge diététique adaptée)».

Lors de précédentes évaluations, des objections ont été soulevées sur les plans clinique et pharmaceutique. Ainsi les questions sur le plan clinique étaient les suivantes :

Le dossier de demande d'autorisation de Mise sur le Marché ne répond pas aux dispositions des articles R.5121-28(5) et R. 5121-31 (1) du Code de la Santé Publique. Il n'a pas été démontré par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique de la teinture-mère de Fucus vesiculosus est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité ni son utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée « de faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques. »

2.5 Clinical overview

L'analyse critique des données cliniques figurant dans le dossier n'a pas été versée, ni la conclusion de ces données. Les références bibliographiques versées dans le module 5 ne sont pas analysées.

La sécurité d'emploi pour une automédication n'est pas démontrée.

- Les conditions cliniques et physiopathologiques dans lesquelles le médicament doit traiter le patient sont insuffisantes.

- La réponse du laboratoire est insuffisante et non pertinente en ce qui concerne la description de la population concernée par le médicament. Il est à souligner que la bibliographie versée concerne principalement le traitement des patients dans le cadre d'une prise en charge médicale or la demande d'AMM a été faite pour un médicament de prescription médicale facultative.

- La posologie n'est pas justifiée. Le laboratoire mentionne sans analyser la bibliographie relative aux différentes posologies. La réponse est confuse. Le laboratoire conclut sans argumentaire qu'il suivra la posologie citée dans une seule publication (Tetau M.1970 Cahier de Biothérapie). D'une part ceci n'est pas satisfaisant, d'autre part cette référence ne mentionne pas exactement la posologie retenue par le laboratoire de 40 gouttes par jour mais 20 à 40 gouttes 2 à 3 fois par jour.

- La durée de traitement n'est pas justifiée. Le laboratoire modifie la durée de traitement proposé dans le dossier initial et demande un traitement de 10 semaines au lieu d'un mois, en s'appuyant sur deux références bibliographiques non analysées et sur la monographie de l'EMA « Community Herbal Monograph on Fucus EMEA/HMPC/313674/2012 », qui propose une indication thérapeutique différente de celle revendiquée dans le dossier. La nouvelle durée du traitement n'est donc pas argumentée non plus.

- La sécurité d'emploi n'est pas démontrée. La sécurité d'emploi du médicament administré pendant un mois sans avis médical n'a pas été étudiée. Les informations du patient prévues pour optimiser l'emploi et assurer la sécurité d'emploi du médicament n'ont pas été évaluées. La monographie de l'EMA stipule dans l'indication thérapeutique que « l'administration implique un avis médical pour exclure des pathologies sévères. » or cette précaution non retenue par le laboratoire n'est pas examinée. Le laboratoire, sans argumentaire, ne mentionne pas non plus, le risque de tremblement dans la rubrique « surdosage ». Les mesures de précaution à prendre chez un patient présentant des problèmes de thyroïde ne sont pas clarifiées. Le laboratoire n'aborde pas les risques encourus par un patient souffrant de pathologie thyroïdienne et utilisant la teinture-mère de Fucus vesiculosus.

Module 5

Suite à la demande de l'ANSM, le laboratoire a versé le complément de référence bibliographique de la matière médicale homéopathique de Kollitsch P. Néanmoins. Cette référence n'a pas été analysée. L'utilisation de cette source d'information n'a pas été justifiée. La teinture mère y est présentée comme utilisée « dans les troubles digestifs chez un goîtreux ayant tendance à l'obésité et dans le cas de céphalée frontale comme par un anneau de fer. » Cet élément ne permet pas d'extrapolation en ce qui concerne l'utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée. La documentation soumise par le demandeur ne couvre pas tous les aspects de l'évaluation de de l'utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée.

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

L'indication thérapeutique, la population cible (adulte et adolescent de plus de 18 ans), la posologie (40 gouttes par jour) et la durée du traitement (10 semaines) sont maintenues par le laboratoire.

Question posée 1

Les réponses apportées par le laboratoire sont-elles satisfaisantes et permettent-elles de justifier l'usage homéopathique de la teinture mère de Fucus vesiculosus dans l'indication revendiquée ?

Question posée 2

La population cible proposée est-elle correctement justifiée ?

Question posée 3	La posologie et la durée de traitement (10 semaines) proposées sont-elles acceptables ?
Question posée 4	La sécurité d'emploi de la teinture mère de Fucus vésiculosus, dans le cadre d'une utilisation sans l'intervention d'un médecin pour l'instauration et le suivi du traitement est-elle démontrée?

Dossier (5)

Nom du dossier	ACTHEANE, comprimé /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

Le médicament homéopathique ACTHEANE, comprimé est indiqué dans les bouffées de chaleur et les troubles fonctionnels de la ménopause.

La posologie actuelle est de 2 à 4 prises de 1 comprimé par jour en fonction de l'intensité des symptômes.

Le laboratoire dépose une demande de modification de l'information (DMI) et propose de clarifier la posologie en incluant, par ailleurs, la possibilité de prendre le médicament pendant la nuit.

Ainsi, la posologie proposée est :

« 1 comprimé à sucer, 2 à 4 fois par jour, à répartir en fonction de l'intensité des symptômes. Ce médicament peut également être pris la nuit si besoin ».

Question posée	La nouvelle formulation de la posologie est-elle justifiée, en particulier par la bibliographie versée?
-----------------------	---