

Numero unique de document : **GT202014041**
Date document : **18 09 2014**
Direction : Direction de l'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° 2014-04

Séance du 18 septembre 2014 de 13h00 à 16h30 en salle 2

| Programme de séance | | |
|---------------------|--|---|
| | Sujets abordés | Action (pour audition, information, adoption ou discussion) |
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | Pour adoption |
| 1.2 | Adoption du nouveau règlement intérieur | Pour adoption |
| 1.3 | Adoption du CR du GT 212014-03 du 26/06/2014 | Pour adoption |
| 2. | Dossiers thématiques | |
| 2.1 | <nom> | |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National) | |
| 3.1 | BOLDO TEINTURE MERE BOIRON | Pour discussion |
| 3.2 | HYPERICUM PERFORATUM TEINTURE MERE BOIRON | Pour discussion |
| 3.3 | HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS TEINTURE MERE BOIRON | Pour discussion |
| 3.4 | FUCUS VESICULOSUS TEINTURE MERE BOIRON | Pour discussion |
| 3.5 | ACTIVOX MUCOBIOTIC / ARKOPHARMA | Pour discussion |
| 3.6 | OMEZELIS, comprimé enrobé / BIOCINDEX | Pour discussion |
| 4. | Dossiers Produits – Substances (Europe) | |
| 4.1 | <nom> | |
| 5. | Tour de Table | |

Dossier (x fois)

| | | |
|--|---|---|
| | Nom du dossier | BOLDO 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 décembre 2009, une demande d'AMM pour la spécialité BOLDO TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral.

L'indication thérapeutique revendiquée était : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour les fonctions d'élimination digestive » avec une posologie de « 50 à 150 gouttes par jour ou selon prescription médicale à diluer dans un peu d'eau ».

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

OBJECTIONS MAJEURES

- Aucune expertise clinique rédigée par un médecin n'a été versée.
- Aucune information n'est donnée pour ce qui concerne le système de pharmacovigilance et d'éventuels cas rapportés. La mention « Not Applicable » en partie 1.8 du dossier n'est pas acceptable. Les cas reportés de pharmacovigilance sont à inclure dans le Module 5 le cas échéant.
- Le plan de gestion des risques est à verser.

QUESTIONS

- L'indication thérapeutique proposée par le laboratoire est une indication de phytothérapie. Un libellé plus précis est à proposer.
- Une posologie plus précise est à proposer.
- Compte tenu de l'indication actuellement revendiquée, sans autres précisions, le médicament sera réservé à l'adulte.
- La durée de traitement de 1 mois est à justifier.
- L'absence d'effets indésirables est à justifier.
- L'absence de contre-indications est à justifier.

Le laboratoire verse une réponse aux objections soulevées et propose :

- un nouveau libellé pour l'indication thérapeutique « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles fonctionnels de la digestion (ballonnement, lenteur de la digestion, lourdeur gastrique) ».
- une nouvelle posologie de « 20 gouttes par jour à diluer dans un peu d'eau ».

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 1 | Le nouveau libellé de l'indication thérapeutique est-il clair et précis ? Est-il compréhensible pour le patient ? |
| Question posée 2 | La nouvelle posologie proposée est-elle en adéquation avec l'indication thérapeutique proposée? Si la posologie n'est pas justifiée, une autre posologie serait-elle plus adaptée ; laquelle ? |
| Question posée 3 | La durée du traitement de 1 mois est-elle justifiée ? |
| Question posée 4 | Ce médicament doit-il être utilisé uniquement sur avis médical ? |

Dossier (x fois)

| | | |
|--|---|--|
| | Nom du dossier | HYPERICUM PERFORATUM 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 février 2013 une demande d'AMM pour la spécialité HYPERICUM PERFORATUM TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral.

L'indication thérapeutique revendiquée était : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas de syndromes dépressifs réactionnels » avec une posologie de « 50 gouttes 2 fois par jour ou selon prescription médicale, à diluer dans un peu d'eau ».

Lors de l'évaluation initiale, des objections ont été soulevées sur les plans pharmaceutique, préclinique et clinique. Ainsi, les questions sur le plan clinique étaient les suivantes :

OBJECTIONS MAJEURES

- *L'usage homéopathique de la teinture mère d'Hypericum perforatum dans l'indication revendiquée "dépression réactionnelle" n'est pas démontré par la bibliographie versée.*
- *L'indication "dépression réactionnelle" n'est pas justifiée par la bibliographie fournie. En effet, il est fait état de symptômes d'origine nerveuse mais aucune donnée sur la dépression n'est versée. En conséquence, le libellé de l'indication proposé n'est pas acceptable.*
- *Il est précisé dans le dossier que deux indications ont été envisagées, or la 2ème indication concernant "le sevrage et relai de certains psychotiques", n'est mentionnée que dans la notice. De plus cette indication n'est pas retrouvée dans la matière médicale versée. Aucune définition de la dépression n'est donnée dans le dossier. La matière médicale cite l'anxiété. La dépression est spécifique et doit répondre à certains critères bien définis. Par ailleurs les données présentes dans la matière médicale ne correspondent pas à la définition actuelle de la dépression.*
- *L'expertise clinique est insuffisante. Il est fait mention d'évaluation d'efficacité alors qu'aucun essai clinique n'a été réalisé avec la teinture mère.*
- *Aucune justification de la durée de traitement de 1 mois sans avis médical n'est apportée.*
- *L'analyse de la pathologie est très succincte sans définition pertinente de la dépression réactionnelle.*
- *L'évaluation des effets indésirables et des risques de surdosages n'est pas réalisée.*
- *Les interactions médicamenteuses ne sont pas mentionnées.*

Le laboratoire verse une réponse aux objections soulevées et propose :

- un nouveau libellé pour l'indication thérapeutique : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas de dépression légère et transitoire ».
- une nouvelle posologie de « 50 gouttes 2 fois par jour, à diluer dans un peu d'eau. Ne pas dépasser la dose maximale recommandée ».

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 1 | L'expertise clinique versée est-elle claire et suffisante ? |
| Question posée 2 | L'usage homéopathique de la teinture mère d' Hypericum perforatum et son utilisation dans la nouvelle indication revendiquée sont-ils démontrés par la bibliographie complémentaire versée ? |

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 3 | Le nouveau libellé de l'indication thérapeutique est-il clair et précis ? Est-il compréhensible pour le patient ? |
| Question posée 4 | Ce médicament doit-il être utilisé uniquement sur avis médical ? |
| Question posée 5 | La posologie est-elle en adéquation avec l'indication thérapeutique proposée? Si la posologie n'est pas justifiée, une autre posologie serait-elle plus adaptée ; laquelle ? |
| Question posée 6 | La durée du traitement de 1 mois est-elle justifiée ? |

Dossier (x fois)

| | | |
|--|---|--|
| | Nom du dossier | HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS TEINTURE MERE BOIRON, liquide oral / Laboratoire : 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 revendiquée était : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des douleurs articulaires (rhumatisme, arthrose). »

Lors de l'évaluation initiale, des questions ont été soulevées sur le plan préclinique, clinique, pharmaceutique et au niveau du test de lisibilité.

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

•**Module 1**

Le RCP et la notice doivent tenir compte du document « Community Herbal Monograph on Harpagophytum Procumbens » EMEA/HMPC/251323/2006.

•**Module 2**

2-5 Expertise clinique (Clinical overview)

L'expertise clinique est à compléter avec une analyse critique générale de toutes les données cliniques du dossier. De nombreuses références bibliographiques sont mentionnées sans être versées dans le dossier. Elles doivent être fournies.

Les bibliographies versées dans le module 5 sont à analyser.

- Les conditions cliniques et physiopathologiques dans lesquelles le médicament doit traiter le patient sont à décrire et les bibliographies citées sont à verser.

- La population concernée est à décrire et à préciser.

- La sécurité d'emploi est à justifier. Les effets indésirables mentionnés dans la littérature sont à verser et à analyser.

- La posologie est à justifier sur la base de données versées. La durée de traitement est à justifier. Le cas où les douleurs articulaires nécessitent un traitement supérieur à un mois (la durée de traitement indiquée par le laboratoire) est à examiner.

2-7 Clinical summary

De nombreuses références bibliographiques sont mentionnées sans être versées dans le dossier.

2.7.3.4

L'analyse de la survenue potentielle d'effets indésirables basée sur une monographie de l'ESCOP, est à expliciter.

•Module 5

Certaines références bibliographiques nécessitent des clarifications :

1. Matière médicale de Guernonprez M-PinkasM ; -Torck M

Les deux pathogénésies mentionnées, relatives à *Harpagophytum* sont à verser :

- Pathogénésie 1979 Heinz Kant

Proceedings Congres L.M.H.I., mai 1979.

- 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.

2. Zandvoort 2000 Guide to the complete repertory.

La bibliographie versée consiste en une page isolée mentionnant *Harpagophytum* dans une liste. La table des matières et les chapitres précédant cette liste sont à verser.

3.Synthesis

La table des matières et les chapitres précédant la liste mentionnant *Harpagophytum* sont à verser.

4.Commission D1988

Afin que cette bibliographie puisse être prise en compte, une comparaison entre la TM *Harpagophytum* fabriquée conformément à la HAB et *Harpagophytum* TM fabriquée conformément à la PF est à verser

5 L'homéopathie végétale Scimeca

Le principe de « similitude pondérale » dans « un esprit homéopathique » est à expliciter.

Le laboratoire verse des réponses à ces différentes questions.

Il modifie notamment le libellé de l'indication thérapeutique en ajoutant « mineures » :

« Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des douleurs articulaires mineures (rhumatisme, arthrose). »

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 1 | Le dossier démontre-t-il 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 d' <i>Harpagophytum procumbens</i> est bien établi dans l'indication revendiquée et présente toute garantie d'innocuité ? |
| Question posée 2 | Le libellé de l'indication est-il acceptable ? |
| Question posée 3 | Ce médicament ne doit-il pas être utilisé uniquement après au moins un avis médical ? |
| Question posée 4 | La posologie est-elle en adéquation avec l'indication thérapeutique proposée? Si la posologie n'est pas justifiée, une autre posologie serait-elle plus adaptée ; laquelle ? |
| Question posée 5 | La durée du traitement est-elle justifiée ? |

Dossier (x fois)

| | | |
|--|---|--|
| | Nom du dossier | FUCUS VESICULOSUS 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 avril 2013 une demande d'AMM pour la spécialité FUCUS VESICULOSUS Teinture-mère BOIRON liquide oral

L'indication thérapeutique revendiquée était : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas de surcharge pondérale » pour une durée de traitement d'un mois

Lors de l'évaluation initiale, des questions ont été soulevées sur le plan préclinique, clinique, pharmaceutique et au niveau du test de lisibilité.

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

•**Module 1**

Le RCP et la notice doivent tenir compte du document «Community Herbal Monograph on Fucus EMEA/HMPC/313674/2012» notamment en ce qui concerne l'indication thérapeutique, les précautions d'emploi et les surdosages.

•**Module 2**

2.5. Expertise clinique (Clinical overview)

- *L'expertise clinique est à compléter avec une analyse critique générale de toutes les données cliniques du dossier. Les bibliographies versées dans le module 5 sont à analyser.*
- *Les conditions cliniques et physiopathologiques dans lesquelles le médicament doit traiter le patient sont à décrire et les bibliographies citées sont à verser.*
- *La population concernée est à décrire et à préciser.*
- *La pertinence de la posologie est à démontrer compte tenu des différences de posologie mentionnées dans les références bibliographiques. La durée de traitement de un mois dans le cadre de surcharge pondérale est à justifier.*

2.5.5. Overview of safety

- *La sécurité d'emploi du médicament administré pendant un mois sans avis médical est à étudier. Le document «Community Herbal Monograph on Fucus EMEA/HMPC/313674/2012» est à prendre en compte.*
- *Les mesures de précaution à prendre chez un patient présentant des problèmes de thyroïde sont à clarifier (p 6).*

•**Module 5**

La référence bibliographique de la matière médicale homéopathique de Kollitsch P. est à verser dans son intégralité.

Le laboratoire verse des réponses à ces différentes questions.

Il modifie notamment le libellé de l'indication thérapeutique et la durée de traitement :

« Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques »

Pour une durée de traitement de 10 semaines.

Avec la mention suivante dans la notice : « Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 1 mois. »

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 1 | Le dossier démontre-t-il 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 d' <i>Harpagophytum procumbens</i> est bien établi dans l'indication revendiquée et présente toute garantie d'innocuité ? |
| Question posée 2 | Le libellé de l'indication est-il acceptable ? |
| Question posée 3 | La posologie est-elle en adéquation avec l'indication thérapeutique proposée? Si la posologie n'est pas justifiée, une autre posologie serait-elle plus adaptée ; laquelle ? |
| Question posée 4 | La durée du traitement est-elle justifiée ? |

Dossier (x fois)

| | |
|---|-------------------------------------|
| Nom du dossier | ACTIVOX MUCOBIOTIC, / 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

Les laboratoires ARKOPHARMA ont déposé en aout 2013 une demande d'enregistrement pour la spécialité ACTIVOX MUCOBIOTIC à base de Pelargonium, Ils proposent l'indication thérapeutique suivante :

« Traditionnellement utilisé pour traiter les symptômes du rhume, tels que la congestion ou l'écoulement nasal, le mal de gorge et la toux. »

Cette indication est plus détaillée que celle figurant dans la monographie HMPC du Pélargonium :

« Médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans le traitement symptomatique du rhume. »

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 1 | Le libellé proposé pour cette indication est-il acceptable ? |
|-------------------------|--|

Dossier (x fois)

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

Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une demande de validation pour sa spécialité anciennement autorisée et suite à une mesure d'instruction du 13 décembre 2013, le laboratoire souhaite retirer une des indications thérapeutiques initialement proposées et modifier la formule en supprimant 2 substances actives et augmentant les quantités des 2 restantes.

| | |
|-------------------------|---|
| Question posée 1 | La nouvelle formulation est-elle acceptable d'un point de vue qualitatif |
| Question posée 2 | La nouvelle formulation est-elle acceptable d'un point de vue quantitatif |
| Question posée 3 | Compte tenu de la nouvelle formulation proposée, l'usage médical trentenaire visé au paragraphe 3 de l'article 16 quater de la Directive Européenne 2004/24/CE est-il toujours établi ? |