

Numéro unique de document :GT21201505-3

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 18h00 en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
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"/>	
Marion GIRARDOT	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Brigitte LECAILLE	Assistante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie SALOMON	Directrice DP5	<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"/>	

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 de GT21201504 du 24 septembre 2015		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	<nom>				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	BIOCARDE, solution buvable en gouttes/LEHNING	JVI	Pour discussion		oui
3.2	SENSIVISION AU PLANTAIN, collyre en récipient unidose/CHAUVIN	JVI	Pour discussion		non
3.3	HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS TEINTURE MERE /BOIRON	CPR	Pour discussion		oui
3.4	FUCUS VESICULOSUS TEINTURE MERE /BOIRON	CPR	Pour discussion		oui
3.5	ACTHEANE, comprimé /BOIRON	CPR	Pour discussion		oui
...					
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	<nom>				
...					
5.	Tour de Table				
4.2	<nom>				

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. Seuls des liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour plusieurs membres, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts et ces membres pourront participer aux débats sur les dossiers concernés ainsi qu'aux votes.

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.

Il informe les membres du GT que tous les groupes de travail de l'ANSM vont être renouvelés et invite ceux qui le souhaitent à répondre à l'appel à candidature lancé par l'Agence.

De même, il informe les membres du GT que le nouveau groupe de travail sur les médicaments à base de plantes et les médicaments homéopathiques qui sera mis en place à la suite de l'appel à candidatures sera dorénavant rattaché à la Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et que par conséquent, il n'animerait plus les prochaines réunions de ce groupe de travail. Il remercie les membres du GT ainsi que la gestionnaire scientifique et l'assistante pour leur collaboration à la réussite des travaux du groupe.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT21201504 du 24 septembre 2015

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT212015-04 du 24 septembre 2015, 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.

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	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"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h45-15h15

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Moulis, Claude		Taxe apprentissage (VB)	Type 1	Jusqu'au 10/07/2013	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Draft revision 2 du "Guideline on the use of the Common Technical Document format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products" incluant l'Appendix 2 Mock-up for the Module 3 Quality (EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2)

Réponse du laboratoire

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.

L'évaluateur ANSM en charge du dossier présente l'historique des différentes évaluations de ce dossier. Il précise également que la position de l'EMA concernant la recherche en aflatoxines a évolué récemment.

Un membre du groupe précise les facteurs qui favorisent le développement des aflatoxines.

Il indique que la démarche à suivre est fonction de la zone climatique d'où proviennent les plantes et de la partie de plante utilisée. Il indique que les fleurs ne peuvent pas être considérées comme des parties de plantes non à risque.

Certains membres confirment que les fleurs de passiflore présentent un risque de contamination, même en France et qu'il faudrait au moins un contrôle de routine sur les premiers lots, qui pourrait éventuellement être allégé par la suite. Certains membres estiment qu'il devrait être tenu compte des conditions météorologiques et du stade de végétation au moment de la récolte (lorsque la récolte a lieu en France, on peut mieux contrôler ces stades).

Il est indiqué que le laboratoire ne discute pas des risques potentiels de contamination en aflatoxines et qu'il n'y a pas eu d'études réalisées en développement.

Question posée 1	La réponse du laboratoire est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que la réponse du laboratoire n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si non, faut-il exiger la recherche en routine des aflatoxines ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que le laboratoire doit apporter une justification pour ne pas faire cette recherche en routine et proposer une recherche en contrôle périodique selon une périodicité qu'il devra également justifier. Cette périodicité pourra être revue après un recul sur la qualité du produit. Il devra être tenu compte des conditions météorologiques et du stade végétatif au moment de la récolte.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	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"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h15-15h40

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 <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

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)

Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium (EMA/HMPC/437859/2010)

Réponse du laboratoire (3.2.P.1)

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.

L'évaluateur ANSM en charge du dossier présente l'historique des différentes évaluations de ce dossier.

Les éléments de réponse apportés par la firme sont discutés. Il est indiqué que la modification de l'extrait n'a pas été justifiée. Il est précisé que le DER est passé de 5-7:1 à 4-14 :11 qui est très large.

Un membre du groupe indique que le laboratoire met dans le produit fini une quantité variable d'extrait pour avoir 0.020% d'aucuboside, traceur analytique. Cela suppose qu'ils mettent également des quantités variables d'excipients. Il est également précisé que l'extrait ne correspond pas non plus à un extrait titré.

Question posée 1		La modification de l'extrait est-elle acceptable ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
Un membre s'est absenté au moment de la mise au vote de la question et n'a donc pas participé au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents estime que la modification de l'extrait n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que la modification de l'extrait est acceptable.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2		Le laboratoire positionne l'actéoside comme marqueur analytique. Ce positionnement est-il acceptable ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Un membre (Jean-Louis Ode) s'est absenté au moment de la mise au vote de la question et n'a donc pas participé au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que ce positionnement est acceptable. Il est toutefois souligné que ce marqueur n'est pas acceptable comme marqueur d'activité.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	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"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h40-15h55

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Dubost, Jean-Pierre		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 20/09/2010 au 30/12/2012	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Dominique Laurain-Mattar		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 01/03/2011 au 30/10/2011	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Claude, Moulis		Taxe apprentissage	Type 1	du 01/01/2009 au 10/07/2013	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Module 1 (dossier de réponse)
Module 2 (dossier de réponse)
Module 5 (dossier de réponse)

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 PROCUMBENS 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.

L'évaluateur ANSM en charge du dossier présente l'historique des différentes évaluations de ce dossier.

La discussion porte dans un premier temps sur l'usage homéopathique de la teinture mère. Les éléments de réponse apportés par la firme sont discutés. Les différentes publications versées sont citées.

Il est indiqué que le laboratoire cite de nombreux auteurs mais que très peu de citations concernent la teinture mère hormis pour un usage en phytothérapie pour plusieurs auteurs. Beaucoup de références versées citent l'emploi des dilutions. La littérature homéopathique n'apporte pas les éléments nécessaires qui permettraient de se positionner sur un usage homéopathique de la teinture mère.

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' <i>Harpagophytum procumbens</i> ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que les réponses apportées par le laboratoire ne permettent pas de justifier l'usage homéopathique de la teinture mère d' <i>Harpagophytum procumbens</i> .	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La population cible proposée est-elle correctement justifiée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de la réponse à la question 1, cette question n'a pas été soumise au vote.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La posologie et la durée de traitement proposées sont-elles acceptables ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de la réponse à la question 1, cette question n'a pas été soumise au vote.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

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?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de la réponse à la question 1, cette question n'a pas été soumise au vote.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 5	Les informations au patient proposées par le laboratoire permettent-elles d'assurer la sécurité d'emploi du médicament ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de la réponse à la question 1, cette question n'a pas été soumise au vote.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	FUCUS VESICULOSUS TEINTURE MERE /BOIRON
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 <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h55-16h35

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Dubost, Jean-Pierre		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 20/09/2010 au 30/12/2012	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Dominique Laurain-Mattar		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 01/03/2011 au 30/10/2011	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Claude, Moulis		Taxe apprentissage	Type 1	du 01/01/2009 au 10/07/2013	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Module 1 (dossier de réponse)
Module 2 (dossier de réponse)
Module 5 (dossier de réponse)

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 goitreux 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.

L'évaluateur ANSM en charge du dossier présente l'historique des différentes évaluations de ce dossier. La discussion porte dans un premier temps sur l'usage homéopathe de la teinture mère. Les éléments de réponse apportés par la firme sont discutés. Les différentes publications versées sont citées. Il est indiqué que l'usage homéopathe de la teinture mère de *Fucus vesiculosus* n'est pas justifié dans l'indication revendiquée par le laboratoire mais qu'un usage homéopathe pourrait être accepté avec une indication liée au dysfonctionnement de la thyroïde. De plus, l'indication telle que proposée par le laboratoire pourrait être à l'origine d'un mésusage. Les membres du groupe indiquent que le médicament doit être réservé à l'adulte et que le libellé tel que proposé par le laboratoire n'est pas satisfaisant et doit être remplacé par « médicament réservé à l'adulte ».

La posologie et la durée de traitement sont également discutées. Une limitation de la durée de traitement à 1 mois semble préférable et la poursuite du traitement devra être réévaluée par le médecin.

Question posée 1	Les réponses apportées par le laboratoire sont-elles satisfaisantes et permettent-elles de justifier l'usage homéopathe de la teinture mère de <i>Fucus vesiculosus</i> ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	9
	Nombre d'avis favorables	9
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que les réponses apportées par le laboratoire permettent de justifier un usage homéopathe de la teinture mère.
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	L'indication proposée par la firme est-elle acceptable ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	9
	Nombre d'avis favorables	0
	Nombre d'avis défavorables	9
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que l'indication proposée par la firme n'est pas acceptable et peut être source de mésusage. Ils estiment que l'indication « Médicament homéopathe traditionnellement utilisé en cas de surcharge pondérable consécutive à un dysfonctionnement de la thyroïde, après avis médical » est plus adaptée.
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La population cible proposée est-elle correctement justifiée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que le médicament doit être réservé à l'adulte. Ils jugent que le libellé tel que proposé par le laboratoire n'est pas satisfaisant et doit être remplacé par « médicament réservé à l'adulte »	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	La posologie et la durée de traitement (10 semaines) proposées sont-elles acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que la durée de traitement de 10 semaines ne semble pas la plus pertinente mais que le traitement devrait être limité à 1 mois et que la poursuite du traitement est à évaluer par le médecin.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 5	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?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de la réponse à la question 2, cette question n'a pas été soumise au vote.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	ACTHEANE, comprimé /BOIRON
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 <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16h35-16h45

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Dubost, Jean-Pierre		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 20/09/2010 au 30/12/2012	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Dominique Laurain-Mattar		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 01/03/2011 au 30/10/2011	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Claude, Moulis		Taxe apprentissage	Type 1	du 01/01/2009 au 10/07/2013	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Documentation bibliographique à l'appui de la demande de modification de la posologie

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 ».

Quelques échanges ont eu lieu sur les éventuelles conséquences de la prise de ce médicament la nuit.

Question posée	La nouvelle formulation de la posologie est-elle justifiée, en particulier par la bibliographie versée?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Anne-Marie Mariotte et Jean-Pierre Dubost n'étaient pas présents lors la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe jugent que la posologie proposée par le laboratoire « 1 comprimé à sucer, 2 à 4 fois par 24 heures, à répartir en fonction de l'intensité des symptômes. Ce médicament peut également être pris la nuit si besoin » est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance