

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESE 2016/TOU3/2075

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BEX SOPHIE

**REGLEMENTATION DE L'EVALUATION NON CLINIQUE
DES MEDICAMENTS ET PRODUITS HOMEOPATHIQUES**

Date de soutenance

Vendredi 30 septembre 2016

Directeur de thèse : BOUTET Elisa

JURY

Président : Pr FOURASTE, Isabelle
1^{er} assesseur : Dr BOUTET, Elisa
2^{ème} assesseur : Dr LE, An
3^{ème} assesseur : Dr LESOURD, Monique

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINIA	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

RESUME

Les médicaments et souches homéopathiques sont soumis à une réglementation particulière : les médicaments sont soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les souches unitaires à un enregistrement. L'enregistrement permet la commercialisation de plusieurs formes galéniques avec un premier degré de dilution défini (FSD – *First Safe Dilution*). Par ailleurs, les médicaments à base de plantes sont soumis à des prérequis non cliniques plus précis que les médicaments homéopathiques. Pour ces produits, l'antériorité d'usage d'un médicament est autorisée pour justifier de son efficacité mais pas de sa sécurité. Dans ce contexte, des données supplémentaires peuvent être demandées lors d'une demande d'AMM, et le laboratoire doit compléter les données bibliographiques. Les teintures mères (TM) sont par leur concentration soumises à une AMM pour médicament homéopathique. Cependant, en s'inspirant des prérequis non cliniques pour les médicaments à base de plantes, il est possible d'améliorer le contenu du module 4 (données non cliniques) des dossiers d'AMM et d'enregistrement. Pour optimiser l'évaluation non clinique des dossiers en homéopathie (pour des souches et pour des médicaments), nous avons proposé : a) une simplification des tableaux du *Points to Consider* (PtC), document équivalent des lignes directrices en homéopathie, b) le contenu du module 4, précisant les prérequis pour la partie non clinique lors de dépôt de dossier d'AMM ou d'enregistrement, c) le détail du calcul de la FSD.

NON CLINICAL REGULATORY RULES ON HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCTS

The homeopathic medicinal products are subjected to specific regulatory rules: marketing authorization for drugs and registration for unitary stocks. The registration enables the marketing of several formulations with a first defined dilution (FSD – *First Safe Dilution*). Otherwise herbal medicinal drugs require non clinical data more precise than homeopathic medicinal products. The herbal drugs precedence of use allows to justify their efficacy but not their safety. In this context, further data can be claimed for a marketing authorization, and the company must complete the bibliographic data. The mother tinctures (MT) are concentrated and subjected to a marketing authorization. However, regarding the non-clinical requirements for herbal medicinal drugs, the content of the module 4 can be improved. In order to upgrade the non-clinical assessment of the homeopathic files (drugs and unitary stocks), we have suggested: a) a simplification of the PtC tables, b) the content of the module 4, making clear the non-clinical requirements, c) the detail of the FSD calculation.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :

Pharmacie

MOTS-CLES :

Pharmacie, Toxicologie, Réglementaire, Homéopathie, Médicaments homéopathiques, Souches homéopathique, Teinture mère, Médicaments à base de plantes, Autorisation de mise sur le marché

DIRECTEUR DE THESE : Dr BOUTET Elisa

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	7
Liste des Abréviations.....	9
Introduction.....	11
1 Les médicaments et souches homéopathiques.....	13
1.1 Définition.....	13
1.2 Les différents types de dilutions.....	13
1.3 Réglementation.....	15
1.4 Principe de l'évaluation non clinique.....	16
1.4.1 Souches homéopathiques.....	16
1.4.2 Médicaments homéopathiques.....	17
2 Recommandations disponibles pour l'évaluation non clinique.....	18
2.1 Médicaments et souches homéopathiques.....	18
2.1.1 Les textes applicables en homéopathie.....	18
2.1.2 La pratique actuelle de l'évaluation non clinique en homéopathie.....	19
2.2 Médicaments à base de plantes.....	22
2.2.1 Lignes directrices non cliniques applicables aux médicaments à base de plantes.....	22
2.2.2 Génotoxicité.....	23
2.2.3 Cancérogénèse.....	24
2.2.4 Reprotoxicité.....	24
2.3 Médicaments allopathiques.....	25
2.3.1 ICH S1A, S1B et S1C.....	25
2.3.2 ICH S2.....	28
2.3.3 ICH S3A et S3B.....	29
2.3.4 ICH S4.....	30
2.3.5 ICH S5.....	30
2.3.6 ICH S6.....	32
2.3.7 ICH S7A et S7B.....	32
2.3.8 ICH S8.....	33
2.3.9 ICH S9.....	33
2.3.10 ICH S10.....	33

2.3.11 ICH S11.....	34
3 Travaux Européens et propositions	35
3.1 Teinture mère et médicaments à base de plantes	35
3.2 Problématique du terme « Orally and Externally »	37
3.3 Documents complémentaires du « points to consider » - mai 2015	38
3.3.1 Tableaux du PtC.....	38
3.3.2 Questions posées au HMPWG en mai 2015 (meeting de Strasbourg)	41
3.3.3 Autres interrogations.....	42
3.4 Calcul de la FSD	46
3.5 Réponses des Etats Membres - Novembre 2015	49
3.6 Structure du module 4 pour un médicament ou une souche homéopathique	51
3.7 Gestion des risques en amont.....	53
3.7.1 Cas des alertes	53
3.7.2 Exemple : les Alcaloïdes pyrrolizidiniques (PAs)	54
Conclusion	58
Bibliographie.....	60
Indexation des sites internet	62

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je souhaiterais vivement remercier la présidente de ce jury, le Pr Fourasté Isabelle, qui a bien voulu se soumettre encore une fois à la pénible tâche de lire et présider une thèse de pharmacie supplémentaire.

Je souhaite aussi remercier ma directrice de thèse, le Dr Boutet Elisa, qui m'a une fois de plus suivie dans la rédaction d'un document. Elle m'a non seulement donnée goût à la toxicologie en me permettant de réaliser mon tout premier stage à l'INRA mais me permet encore de prouver par cette thèse que j'apprécie cette discipline.

Je tiens aussi à remercier le Dr Salomon Valérie, et le Dr Le An, qui m'ont accueillies dans la direction GENER/PREPOM et m'ont permis de réaliser cette thèse et de découvrir ce milieu professionnel qu'est la santé du côté des institutions nationales.

Je remercie de tout mon cœur le Dr Lesourd Monique, qui a été mon maître de stage durant 6 mois et qui m'a supportée jusqu'au bout. Tu m'as donné confiance en moi, et j'espère que ma carrière professionnelle ressemblera un tant soit peu à la tienne...

J'en profite aussi pour remercier le Dr Catherine Printz et Nesrine, sans qui l'arrivée en DP5 n'aurait pu être aussi chaleureuse. Promis je vais essayer de ne plus abuser de Roudor et de chocolaines !

Je remercie toutes mes amies de pharmacie : Carine, Charlotte, Julie (Bibi 4 ever), Momo, Marie, OB, qui ont rendus sans aucun doute ces années bien plus sympathiques ! Tout d'abord la P1, par la suite les TP et bien sûr nos soirées ! Merci à Alexandra et à Clotilde (BibiA et BibiC) d'être toujours là quand il faut.

Merci aussi à Brice, JG, Joffrey, Marion P. et Sophie : n'en doutez pas, vous n'êtes pas encore débarrassés de moi !

Merci à Coline et à Charlotte que j'ai connues sur le tard à la fac de Toulouse mais que j'espère croiser professionnellement rapidement.

Merci à Jennifer pour m'avoir supportée en Angleterre...

Merci à mes amies de toujours, et je l'espère encore pour longtemps, Aurélie (je n'ai pas osé dire Bernie (oups !)), Camille, Hélène (always), Justine, Ludivine, Marion D. et Mylène. Vous méritez même un cœur ♥.

Merci à ma sœur et à Nicolas, je persévère et je ferai dire à Roxane le mot paracétamol !

Merci à mon frère et à Amandine ; mon année sur Paris fut encore plus sympathique car vous étiez là.

Merci à mes parents pour toujours être là : cette année n'a pas été évidente et j'espère ne pas refaire des miennes... ♥♥♥

NDMA on t'aura !

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AUC : *Area Under Curve*

BfArM : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Agence du médicament Allemande)*

CH : Dilutions Centésimales Hahnemanniennes/Dilutions centésimales C

CTD : *Common Technical Document*

DH : Dilutions Décimales Hahnemanniennes/Dilutions décimales D

DJA : Dose Journalière Admissible

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EFSA : *European Food Safety Authority*

EMA : *European Medicines Agency*

FAMHP : *Federal Agency for Medicines and Health Product*

Fig. : Figure

FSD : *First Safe Dilution*

HD : *Herbal drug*

HMPC : *Herbal Medicinal Products Committee*

HMPWG : *Homeopathic Medicinal Products Working Group*

ICH : *International Conference for Harmonisation*

K : Dilution Korsakovienne

LHRD : *Lowest Human Recommended Dose*

LM : *fifty millesimal dilution*

LOEL : *Lowest Observable Effect Level*

LOAEL : *Lowest Observable Adverse Effect Level*

Log : Logarithme

MdS : Marge de sécurité

MFD : *Maximum feasible dose*

MG : Macérât glycérimé

MTD : *Maximal tolerated dose*

mL : millilitre

NOEL : *No observable Effect Level*

NOAEL : *No observable Adverse Effect Level*

NtA : *Notice to Applicant*

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

PAs : Alcaloïdes pyrrolizidiniques

PDE : *Permitted Daily Exposure*

PtC : *Points to consider*

(Q)SAR : *(Quantitative) Structure Activity Relationship*

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Tab. : Tableau

TM : Teinture mère

TTC : *Threshold of Toxicological concern*

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

INTRODUCTION

La toxicologie est une science en constante évolution dont les principes de base sont résumés dans les différentes lignes directrices européennes. On sait que les effets nocifs d'une substance ne répondent pas à une simple relation effet/dose. Des doses infimes mais répétitives peuvent perturber la balance bénéfique/risque en conduisant à des effets toxiques [Kortenkamp A., 2014].

Au cours des diverses crises liées au médicament, certains patients sont devenus suspicieux vis-à-vis de la médecine allopathique. Depuis, ces patients ont renforcé leur intérêt pour l'homéopathie. Lors d'une enquête Ipsos en 2012 (1), 36 % des patients se déclaraient consommateurs réguliers de cette thérapeutique. L'homéopathie est couramment utilisée chez les enfants [Jong MC *et al.*, 2016], les femmes enceintes [Frawley *et al.*, 2016] et de plus en plus souvent en traitement de support en oncologie [Frenkel M., 2015] ou chez des patients atteints de pathologies chroniques [Italia S. *et al.*, 2015].

Il est donc nécessaire d'évaluer le risque des produits homéopathiques pour la santé humaine [Boltman-Binkowski H, 2016 et Stub T *et al.* 2015].

Les lignes directrices de l'évaluation non clinique des médicaments évoluent régulièrement au gré des avancées scientifiques. Pour les produits homéopathiques, la réglementation est en discussion au niveau des instances européennes, pour préciser et harmoniser l'évaluation du risque de ces médicaments entre les différents Etats membres de l'Union européenne.

En France, l'ANSM souhaite préserver une cohérence de décisions entre les produits homéopathiques et les médicaments à base de plantes, ce qui implique d'harmoniser l'évaluation pour ces deux types de produits. En effet, les matières premières des produits homéopathiques d'origine végétale sont similaires à celle des médicaments à base de plantes.

Il est à noter que cette thérapeutique est en partie prise en charge par la sécurité sociale et que la France considère qu'elle a donc sa place dans la politique de santé nationale.

Dans cette thèse, la particularité réglementaire des produits homéopathiques est présentée dans une première partie. Les spécificités de l'évaluation non clinique en homéopathie mais aussi des médicaments à base de plantes et des médicaments allopathiques sont énoncées dans une deuxième partie. Enfin des documents complémentaires à la ligne directrice pour l'homéopathie « *Points to Consider* » pour les souches d'origine végétale, minérale et chimique (2) sont proposés : méthode de calcul de la *First Safe Dilution* (premier degré de dilution acceptable) et recommandations pour le contenu du module 4, partie non clinique du dossier de demande d'enregistrement ou de demande d'autorisation de mise sur le marché des produits homéopathiques.

Ce travail fait suite à un stage de 6 mois réalisé à l'ANSM dans le cadre de mon master M2 « Toxicologie humaine, évaluation des risques et vigilance ». Durant ces 6 mois de stage au sein de la DP5 (Direction des médicaments à base de plantes et des produits et médicaments homéopathiques), il a été possible de réaliser un travail sur la réglementation à l'époque, et encore actuellement, en vigueur pour l'évaluation non clinique de ces produits de santé.

1 LES MEDICAMENTS ET SOUCHES HOMEOPATHIQUES

1.1 DEFINITION

Les médicaments homéopathiques sont définis par la Directive 2001/83/EC du Parlement européen et du Conseil relative aux médicaments à usage humain¹ : « *tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les Etats membres. Un médicament homéopathique peut contenir plusieurs principes* ».

Les méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentrations (dilutions) sont définies par la Pharmacopée Européenne [Monographie 2371, 2011] pour les :

- Teinture mère (TM) ;
- Macérât glycérimé (MG) ;
- Dilution liquide ;
- Trituration.

Deux documents ont principalement été utilisés pour établir la Pharmacopée européenne : la Pharmacopée Allemande et la Pharmacopée Française.

Ces pays ont en effet une longue tradition homéopathique ; c'est pourquoi il existe des procédés de fabrication dans leur Pharmacopée nationale respective.

1.2 LES DIFFERENTS TYPES DE DILUTIONS

Tableau 1 : les différents types de dilutions en homéopathie

Type de dilutions	HAHNEMANIENNES	KORSAKOVIENNES	FIFTY MILLESIMAL
Symbole	CH / DH	K	LM
Niveau de dilution	10 (DH)	100	50 000
	100 (CH)		

Il existe trois grands types de dilutions [Tab 1] :

¹ DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, version consolidée du 25 décembre 2012. Titre I. Art. Premier. 5).

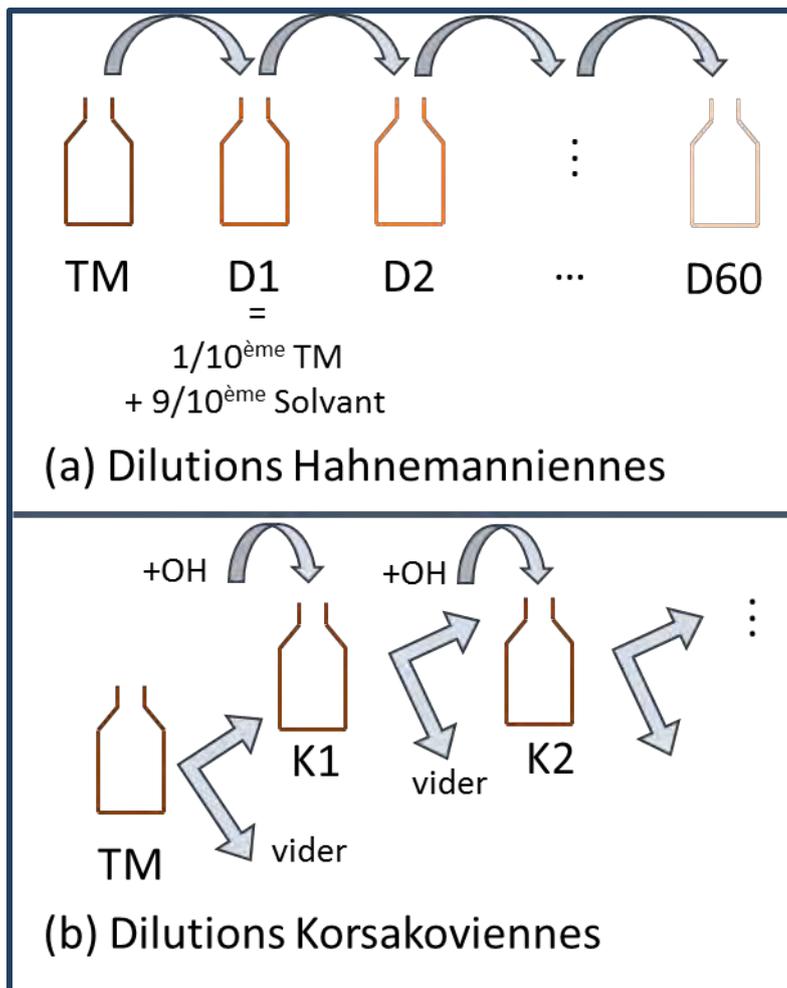


Figure 1 : les dilutions les plus couramment utilisées en homéopathie

- Hahnemannienne [Monographie 1038, 2011 et Fig. 1]: déconcentration précise à partir de la TM pour obtenir des dilutions dites « filles ». Ce procédé répond à une succession de dilutions, où on prélève une quantité x (mL) de TM à laquelle on ajoute une quantité appropriée de solvant (mélange éthanol/eau de titre éthanolique variable en fonction de la souche). Entre chaque dilution, une étape de dynamisation est effectuée. Cette dilution peut être de $1/10^{\text{ème}}$ (DH) ou de $1/100^{\text{ème}}$ (CH).
- Korsakovienne [Fig.1]: déconcentration imprécise de $1/100^{\text{ème}}$ figurant dans la pharmacopée anglaise. La TM est stockée dans un flacon, qui est vidé sans être rincé. On considère que le volume résiduel à l'intérieur du flacon constitue un volume x (mL) de TM que l'on dilue par ajout d'un volume y de solvant approprié ($1K = 1/100^{\text{ème}}$).
- « fifty millesimal » ou LM [Monographie 1038, 2011]: déconcentration spécifique qui est de $1/50\,000^{\text{ème}}$. Ce sont des alternances de dilutions liquides et d'imprégnations. Le « L » représente le chiffre romain « cinquante » ; 3 LM correspondent donc à trois dilutions L ($1/50\,000$) successives.

1.3 REGLEMENTATION

Le 21 juin 1984, le Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale a émis un visa pour 1163 souches homéopathiques autorisant ainsi leur mise sur le marché. Pour les spécialités pharmaceutiques, un visa individuel autorisait leur mise sur le marché quand une indication et une posologie étaient revendiquées. L'obtention de ces visas n'était pas assujettie à la présence d'un dossier d'évaluation scientifique.

Depuis 2001, la Directive européenne 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain définit pour les produits homéopathiques les conditions de mise sur le marché en différenciant les souches et les médicaments :

- **Les souches²** : elles ne revendiquent ni indication thérapeutique, ni posologie, ni population spécifique, ni durée de traitement et elles se présentent sous plusieurs formes galéniques (orales et cutanée). Elles sont soumises à un enregistrement, qui doit limiter la concentration à une partie dans 10 000 de la teinture mère (soit 2CH) ou 1/100^{ème} de la plus faible dose utilisée en allopathie chez l'homme et soumise à une prescription médicale. Ainsi, les souches homéopathiques sont enregistrées après une évaluation non clinique pour établir leur *First Safe Dilution* (FSD) [Fig. 2]. C'est la dilution la plus basse à laquelle est associé un risque minimal.

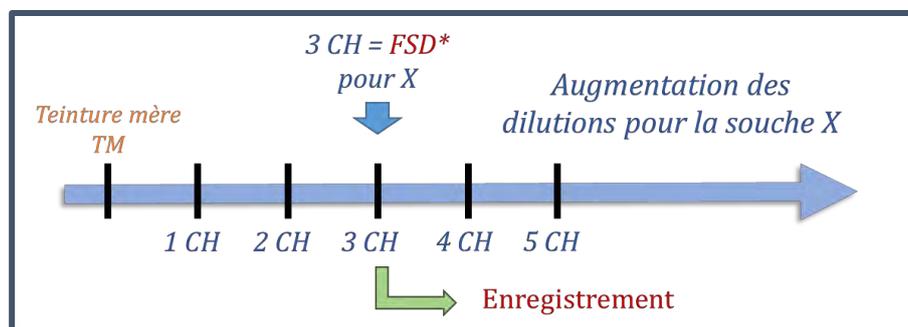


Figure 2 : enregistrement et First Safe Dilution (FSD*)

- **Les médicaments³** : ils sont soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour laquelle une indication, une posologie, une population cible, une durée de traitement et une voie d'administration sont revendiquées. L'AMM comprend des recommandations d'utilisation et des informations aux patients (Résumé des

² DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, version consolidée du 25 décembre 2012. Titre III. Chapitre 2. Art. 14.

³ DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, version consolidée du 25 décembre 2012. Titre III. Chapitre 2. Art. 16.

Caractéristiques du Produit (RCP)). Elle est demandée pour une seule forme galénique. Ces médicaments sont en général une association de souches.

1.4 PRINCIPE DE L'ÉVALUATION NON CLINIQUE

Elle doit considérer le « pire des cas », pour un produit et pour un patient. Pour les produits homéopathiques, l'évaluation non clinique est réalisée de la même manière que pour les médicaments allopathiques. Cependant, dans ce contexte, elle doit tenir compte des données transmises (bibliographie souvent ancienne), de la facilité d'accès à ces produits (sans prescription médicale obligatoire) et de l'image de sécurité de ces produits [Fig. 3] (1).

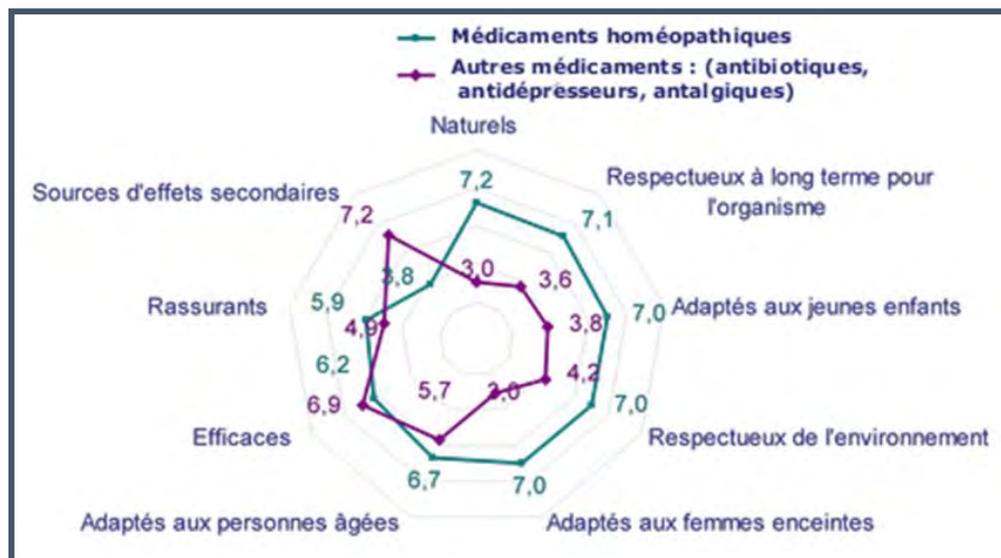


Figure 3 : score de 1 à 10 des médicaments homéopathiques vis-à-vis des médicaments allopathiques (1)

1.4.1 Souches homéopathiques

Une souche homéopathique est enregistrée à partir d'une certaine dilution (FSD – premier degré de dilution acceptable) et jusqu'à la dilution de 30CH (60DH). En l'absence d'indication thérapeutique, de posologie, de durée de traitement et de population cible définies, l'évaluation non clinique tient compte du conditionnement et de la forme galénique et donc, de la quantité maximale délivrée à un patient.

Il est à noter que les souches homéopathiques peuvent être utilisées par des populations à risque (par exemple, femmes enceintes ou enfants). Ainsi, dans certains cas, il convient d'ajouter des recommandations d'utilisation pour ces populations particulières. L'évaluation non clinique doit permettre d'aboutir à des recommandations d'utilisation spécifiques pour ces patients. Ces recommandations devraient pouvoir apparaître sur l'étiquetage, même si ce dernier est de taille réduite.

Lors d'un enregistrement en France, les formes galéniques suivantes peuvent être demandées :

- Granules ;
- Granules en récipient unidose ;
- Comprimés ;
- Poudre orale ;
- Solution buvable en flacon ;
- Solution buvable en ampoules ;
- Pommade,
- Crème.

Le taux d'imprégnation de la dilution diffère selon la forme galénique : les granules sont imprégnés à hauteur de 1 % dans le produit fini alors qu'une solution buvable est constituée à 100 % par la dilution.

1.4.2 Médicaments homéopathiques

L'évaluation non clinique d'un médicament homéopathique diffère de celle des souches car elle est basée sur des facteurs précis comme la population cible, la pathologie cible, la posologie, la durée de traitement, la voie d'administration.

Connaître la population cible permet d'adapter au mieux les dilutions autorisées, comme par exemple, pour des enfants, des patients atteints d'insuffisance hépatique ou des patients allergiques.

Cette évaluation du risque est toujours réalisée au regard du bénéfice. La dilution autorisée doit permettre de s'assurer que les médicaments homéopathiques ne présentent pas de risque pour les patients. L'évaluation non clinique peut permettre d'ajouter dans le RCP des recommandations d'utilisation, des mises en garde, voire des contre-indications.

Ces AMM concernant principalement des mélanges de souches, il faut tenir compte de l'association de certains effets des produits, bénéfiques ou toxiques.

Les FSD sont initialement calculées pour chaque souche. Cependant certaines souches contiennent les mêmes substances toxiques (appartenance à une même espèce végétale) ; dans ce cas le cumul des effets toxiques possibles doit être pris en compte.

Ce sont les teneurs totales, c'est-à-dire les concentrations cumulées, des substances chimiques contenues dans le médicament qui doivent être évaluées.

2 RECOMMANDATIONS DISPONIBLES POUR L'ÉVALUATION NON CLINIQUE.

2.1 MÉDICAMENTS ET SOUCHES HOMEOPATHIQUES

2.1.1 Les textes applicables en homéopathie

Il existe cinq documents principalement utilisés dans l'évaluation non clinique des médicaments et souches homéopathiques :

◆ La **Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil relative aux médicaments à usage humain** définit les médicaments et les souches homéopathiques notamment par des seuils limites en substances (cf. chapitre 1.1).

◆ Deux **Points to Consider** (PtC) qui sont l'équivalent de lignes directrices pour les produits homéopathiques. Ces documents émis par le HMPWG (*Homeopathic Medicinal Product Working Group*) datent pour l'un de 2007 et pour l'autre de 2016 (nouvelle version adoptée en avril 2016) et précisent les prérequis pour l'évaluation non clinique :

- PtC de 2016 pour les souches d'origine biologique (3), uniquement pour les extraits d'origine animale,
- PtC de 2007 pour les souches d'origine végétale, minérale et chimique (2).

Dans ce dernier PtC, les prérequis non cliniques sont les suivants :

“4 Requirements for Non-Clinical Data Submission (Module 4)

For compounds at a final dilution equal to or higher than the one mentioned in the list of first safe dilutions, a reference to the list of first safe dilutions in Module 4 will suffice. However, the relevant guidelines should still apply for the excipient(s) used and the impurities or degradation products detected (e.g. CPMP/ICH/2737/99, CPMP/ICH/2738/99, CPMP/ICH/283/95).

For compounds at a final dilution lower than the one mentioned in the list of first safe dilutions and for compounds not included in the list of first safe dilutions, a detailed Module 4 should be compiled. This should be based upon the specificity of the raw material and taking into account the requirements detailed in the Annex 1 of the Directive 2001/83/EC as amended. Any missing data should be justified; e.g. justification must be given why demonstration of an acceptable level of safety can be supported although some studies are lacking.”

◆ Deux **lignes directrices**, ICH Q3C (4) et ICH Q3D (5), concernant la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques sont aussi utilisées. ICH Q3D définit les valeurs seuils de certaines impuretés et ICH Q3C pose les bases du calcul de la « *Permitted Daily Exposure* » (PDE – dose journalière admissible). En effet, en homéopathie, les substances actives sont présentes en quantités infimes, et peuvent être évaluées de manière similaire aux impuretés. De plus, dans le cas particulier des métaux lourds (5), certains sont des souches homéopathiques (mercure, arsenic...).

2.1.2 La pratique actuelle de l'évaluation non clinique en homéopathie

L'évaluation non clinique comporte 3 aspects principaux : l'évaluation des TM dont le statut est particulier, la détermination de la FSD pour les souches, et le calcul de la Marge de Sécurité (MdS), quel que soit le produit.

➤ TEINTURE MERE

Les teintures mères [Monographie 2029, 2014] sont des extraits hydro-éthanoliques uniquement, à l'inverse des médicaments à base de plantes qui sont des extraits hydro-alcooliques ou aqueux. Tous les extraits ne sont pas des teintures [Monographie 0765, 2008] et encore moins des teintures mères. Les données bibliographiques pour l'évaluation non clinique sont très rarement fournies pour des TM ; les informations sont principalement obtenues sur des extraits éthanoliques.

Une TM est préparée à partir :

- d'une plante, le plus souvent ;
- d'une partie ou totalité d'un animal/insecte ;

Pour les souches d'origine chimique, on ne prépare pas de TM mais la composition chimique de ces souches doit être connue de manière très précise. Les dilutions des souches homéopathiques sont réalisées directement à partir du minéral sous forme de poudre.

Pour les TM réalisées à partir de plantes, l'espèce et la partie de plante utilisée doivent être précisées ainsi que l'état du végétal lors de la macération (frais ou sec).

Pour les TM réalisées à partir d'animaux, il faut préciser la partie animale retenue (ex : glande anale de putois, *Mustela foetida*). Les dilutions seront préparées à partir de cette TM.

Cependant, le calcul de la FSD nécessite de disposer d'informations sur la toxicité :

- de la matière première (animale, végétale ou minérale). Lors de la revue bibliographique, il convient de vérifier que les extraits présentés contiennent des substances pertinentes pour le calcul de la FSD de la souche considérée ;
- de la TM ;
- des composants de la TM, en particulier, si possible, d'un marqueur toxicologique. L'identification d'un marqueur de toxicité dans un mélange est difficile (6) et est très rarement réalisée, d'autant que les compositions exactes ne sont pas toujours connues. En homéopathie, une substance est rarement associée à un seul effet pharmacologique. De plus, cette approche ne correspond pas à la philosophie de l'homéopathie.

➤ **CALCUL DE LA FSD**

Le calcul de la FSD utilise l'expression suivante (2) :

$\text{FSD (en DH)} = - \log (\text{PDE ou LHRD}/100 \text{ ou TTC})$

Il existe 3 approches pour le calcul de la FSD [Fig. 4] :

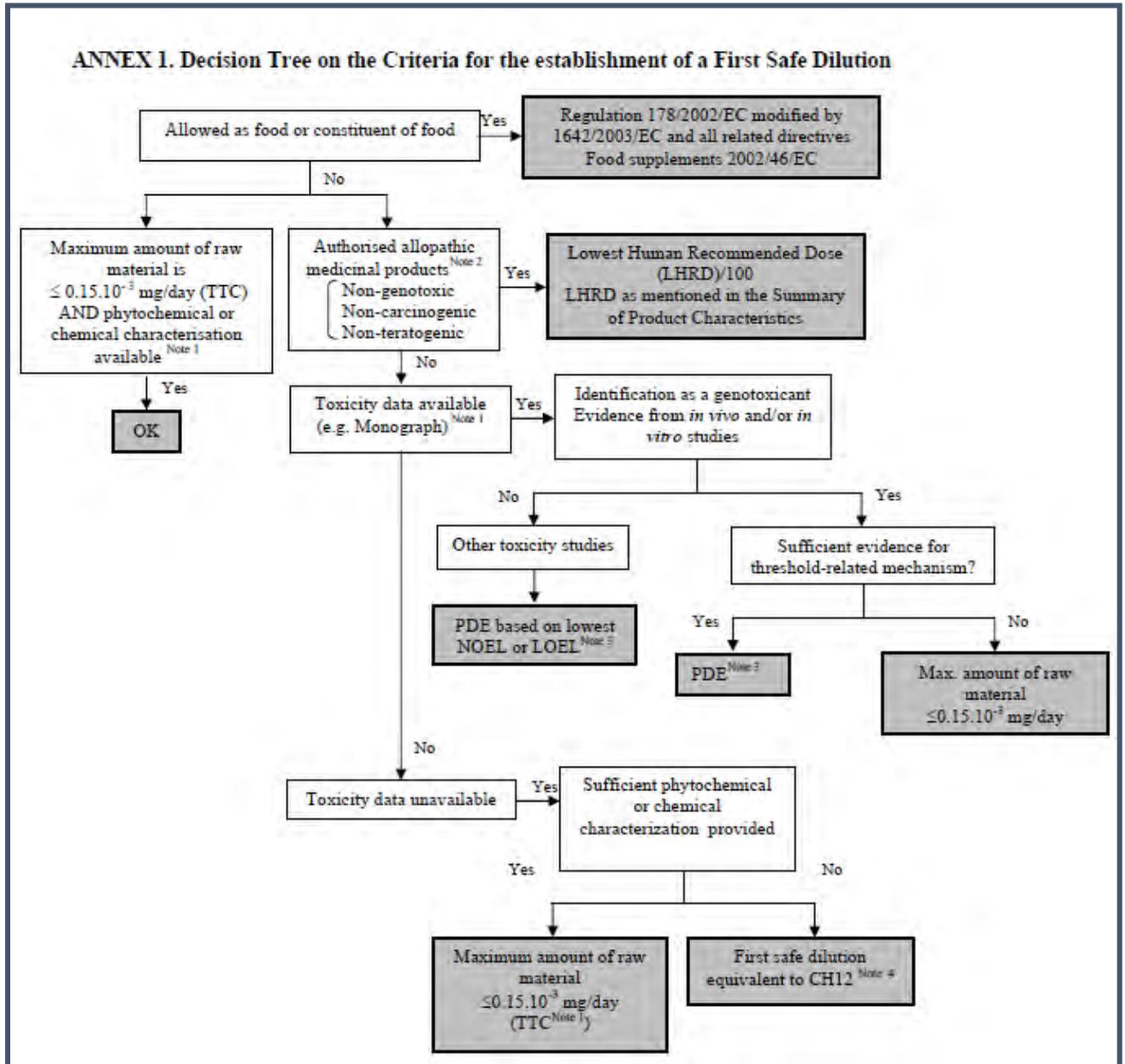


Figure 4 : Arbre décisionnel du PtC de 2007 pour les souches d'origine végétale, minérale et chimique sur le module 4 (2).

- L'approche **Permitted Daily Exposure (PDE)**, qui s'apparente à une Valeur Toxicologique de Référence (VTR). La PDE est idéalement calculée à partir de la NOAEL/NOEL et rapportée au poids corporel. Elle est pondérée par des facteurs tenant compte de la durée d'exposition, de l'espèce animale, de la variabilité interindividuelle, de la nature des effets observés et de la nature du seuil (NOAEL ou autre).

- L'approche *Lowest Human Recommended Dose* (LHRD) divisée par un facteur 100 (LHRD/100). Ce facteur 100 est mentionné par la Directive 2001/83/CE « *ni plus de un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les substances actives dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale* ».

De plus, ce facteur 100 est expliqué par l'utilisation de deux facteurs d'évaluation cités pour la PDE. Ainsi, d'après la ligne directrice ICH Q3C (4), un premier facteur d'une valeur de 10 correspond à la **variabilité interindividuelle** dans la population, et le deuxième facteur 10 est utilisé car on considère une **LOEL** et non une NOEL.

- L'approche *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) est utilisée quand les données de génotoxicité ou de cancérogénèse et même de reprotoxicité sont absentes, ou si ces données semblent indiquer un potentiel génotoxique, ou si elles sont difficilement interprétables.

➤ **MARGE DE SECURITE (MdS)**

La MdS est usuellement estimée comme devant être supérieure à 10. Elle est calculée en considérant un marqueur toxicologique ou toute autre substance pertinente, un potentiel cancérogène ou une alerte reprotoxique, selon le rapport suivant :

$$\text{MdS} = \left(\frac{\text{Dose assurant l'innocuité}}{\text{Dose contenue à la FSD}} \right)$$

2.2 MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

2.2.1 Lignes directrices non cliniques applicables aux médicaments à base de plantes

La ligne directrice EMEA/HMPC/32116/05 (6) précise les données requises pour les dossiers de médicaments à base de plantes : données bibliographiques publiées mises à jour pour les substances actives entrant dans la composition des médicaments mis sur le marché depuis 10 ans (usage médical bien établi) ou 30 ans (usage traditionnel). Ces données sont évaluées au regard des données cliniques provenant du recul d'utilisation chez l'homme. En effet, la Directive 2001/83/CE consolidée⁴ prend en compte les données cliniques et épidémiologiques acquises après la commercialisation de manière à éviter la réalisation inutile de tests *in vivo*. Il en est de même pour la pharmacocinétique et la pharmacologie de sécurité : les études dédiées ne sont pas requises si des données cliniques sont disponibles et si aucun risque n'est identifié. Cependant, les interactions pharmacocinétiques potentielles doivent être discutées, voire des tests *in vitro* demandés en cas de suspicion d'interactions entre les médicaments.

Comme pour les produits homéopathiques, il est primordial que la drogue végétale (*Herbal Drug* (HD)) soit définie avec précision (profil phytochimique, espèce végétale, partie de plante utilisée, solvant d'extraction, ratio entre la plante et l'extrait).

Pour les informations qui ne peuvent être obtenues par l'antériorité d'usage (6), notamment génotoxicité, cancérogenèse ou reprotoxicité, la démarche d'évaluation non clinique est précisée dans les paragraphes ci-dessous.

⁴ DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, version consolidée du 25 décembre 2012. Annexe I, partie I (1)b.

2.2.2 Génotoxicité

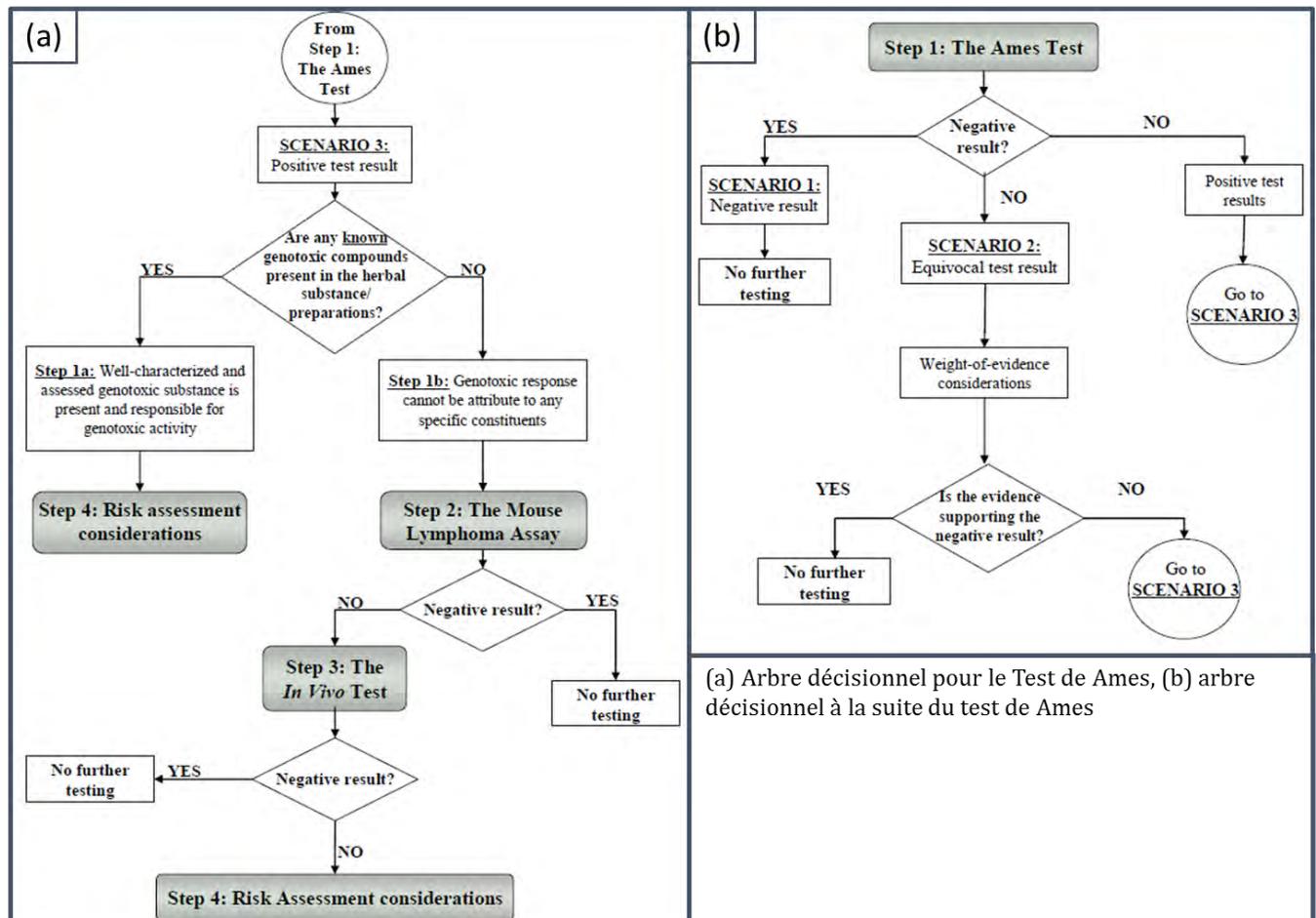


Figure 5 : arbre décisionnel d'évaluation de la génotoxicité dans les médicaments à base de plantes, EMEA/HMPC/107079/07 (7).

La ligne directrice EMA/HMPC/107079/2007 relative à l'évaluation de la génotoxicité des médicaments à base de plantes (7) présente une approche pragmatique d'évaluation. Une recherche bibliographique est réalisée mais, pour que les résultats puissent être pris en compte, il faut veiller à ce que les extraits soient identiques, que les tests aient été réalisés dans des conditions de bonnes pratiques de laboratoire et selon des lignes directrices adaptées. L'arbre décisionnel présenté en Figure 5 [Fig.5] précise que le test de mutation génique sur bactéries (Test d'Ames), selon l'OCDE 471, est réalisé en première intention. Il est reconnu que ce test ne couvre pas tous les aspects de la génotoxicité puisqu'il s'agit d'un test de mutagenicité. Cependant, s'il est négatif, il est considéré qu'aucun autre test n'est requis. En cas de résultat équivoque ou positif, s'il est possible d'attribuer la positivité à un constituant connu pour être mutagène mais ne présentant pas de risque pour l'homme, aucun autre test n'est demandé. Si l'extrait se révèle mutagène, un test de clastogénèse *in vitro*, voire *in vivo*, peut être demandé.

Si le médicament à base de plantes contient un constituant identifié comme génotoxique, l'approche TTC peut être utilisée. Une valeur de 1,5 µg/jour est considérée comme acceptable.

Si les constituants sont génotoxiques mais qu'un mécanisme d'action est connu, et que celui-ci est uniquement épigénétique, il sera possible de déterminer un seuil pour lequel le risque est minimal (seuil calculé à partir de l'étude de toxicité chez l'animal jugée la plus pertinente).

Il faut ainsi noter que l'évaluation du risque génotoxique d'un médicament à base de plantes est réalisée sur la base de données expérimentales avec une approche étape par étape et au cas par cas, au regard de l'exposition humaine par rapport à d'autres sources, notamment l'alimentation.

2.2.3 Cancérogénèse

Ces études ne sont pas nécessaires s'il n'existe pas de suspicion de risque cancérogénicité (6). De plus, le plus souvent, les durées de traitement sont inférieures à 6 mois et cette durée de traitement exonère des études de cancérogénèse.

2.2.4 Reprotoxicité

Si le médicament revendique une utilisation chez la femme enceinte, ou en cas de « risque présumé » (6), des données de reprotoxicité doivent être fournies.

Il n'est pas demandé d'investigation supplémentaire quand :

- ⇒ des données post-commercialisation et/ou épidémiologiques sont disponibles ;
- ⇒ il n'existe pas de signal positif en pharmacovigilance et que le médicament n'est pas indiqué chez la femme enceinte ou allaitante ;
- ⇒ il existe des résultats d'études pertinentes pour les femmes enceintes et les nouveaux nés ;
- ⇒ le médicament n'est pas indiqué chez la femme en âge de procréer.

Ainsi les principes de l'évaluation non clinique pour les médicaments à base de plantes paraissent pertinents et applicables pour les médicaments et souches homéopathiques d'origine végétale.

2.3 MEDICAMENTS ALLOPATHIQUES

Contrairement aux médicaments à base de plantes et aux médicaments et produits homéopathiques, les médicaments allopathiques doivent toujours faire preuve de leur efficacité clinique. Ainsi, la discipline non clinique va permettre d'établir les doses de départ lors des essais cliniques. Le dossier évoluera en fonction du statut de développement clinique du produit : phase I, phase II, phase III et phase IV. L'évaluation non clinique de ces médicaments doit bien plus tenir compte du bénéfice rendu car celui-ci est mesurable par les études qui lui sont dédiés : l'efficacité clinique.

Les documents de référence se trouvent dans différents textes :

- les lignes directrices éditées par l'ICH,
- les lignes directrices de l'EMA qui renvoient aux textes ICH,
- les documents émis par l'ANSM qui renvoient eux aussi aux textes ICH.

Les dossiers sont systématiquement fournis sous leur format CTD (*Common Technical Document*), quel que soit le type de médicaments présentés (médicament chimique ou encore d'origine biologique). Les lignes directrices émises par l'ICH constituent les principales recommandations non cliniques existantes.

Elles sont actuellement au nombre de dix, bientôt onze.

2.3.1 ICH S1A, S1B et S1C

La ligne directrice S1 porte sur la cancérogénèse. Le temps d'exposition au médicament prime pour savoir si ces études sont requises pour la mise sur le marché. Ainsi, pour une molécule dont l'exposition totale est supérieure à 6 mois, la recherche du potentiel carcinogène est systématiquement demandée (8).

Concernant la cancérogénèse, il existe principalement deux types de mécanismes :

- Les **mécanismes génotoxiques**, sans seuil le plus souvent. Parmi les produits génotoxiques, on trouve trois catégories principales: les produits mutagènes, les produits clastogènes et les produits aneugènes.

Les produits mutagènes provoquent des lésions sur les bases de l'ADN ; ces lésions lors de réplifications cellulaires peuvent devenir permanentes. A partir de la pérennité de cette lésion, on parle de mutation. Ces mutations modifient le « soma » et peuvent conduire, dans des cas particuliers, à une cellule dite « initiée », qui peut être à l'origine de phénomène cancéreux. [Hanahan D. et Weinbeirg RA, 2011]

Les produits clastogènes provoquent des anomalies de la structure de l'ADN [Benameur L et al., 2015], comme des aberrations chromosomiques, qui peuvent

résulter en une modification du génotype (réarrangement homologue ou non) et peuvent donc *in fine* conduire à une modification du phénotype.

Les produits aneugènes [Hassold and Jacobs, 1984] provoquent des pertes de chromosomes lors de la ségrégation des chromosomes à la division de la cellule.

- Les **mécanismes épigénétiques** sont, le plus souvent, des mécanismes avec seuil [Kroes R. *et al.*, 2004]. Dans ce cas, on ne parle pas de lésions cellulaires directes, mais de dérégulation du cycle, par exemple des promoteurs, des hormones, des inhibiteurs de l'apoptose...

Il existe 3 cas où le potentiel oncogène est recherché :

- ♦ Le cas où le traitement est un traitement développé pour toute la durée de la vie,
- ♦ Le cas où le traitement est indiqué pendant plus de 6 mois,
- ♦ Et enfin le cas où le traitement est intermittent, mais récurrent (cas des traitements pour les allergies et la dépression entre autres).

Il est tout de même important de remarquer que, même si un traitement n'excède pas les 6 mois d'exposition, il sera nécessaire de réaliser des études de cancérogénèse si la molécule présente des incertitudes sur son profil de sécurité.

Quand considérer qu'il existe des incertitudes sur le profil de sécurité ?

- Il existe dans la classe chimique du médicament d'autres molécules avec un potentiel cancérogène démontré pertinent chez l'Homme.
- La molécule d'intérêt présente des structures chimiques d'alerte.
- Dans les études de doses répétées, des lésions pré-néoplasiques sont décrites lors de l'étude anatomopathologique.
- La molécule ou l'un de ses métabolites présente une demi-vie ($T_{1/2}$) longue.

Ces études de cancérogénèse, coûteuses et longues (au moins 2 ans), sont réalisées en fin de développement du médicament, avant la commercialisation. En effet, ces investigations doivent couvrir la vie d'un animal. Le modèle rongeur : rat et souris est choisi si la comparabilité inter-espèce le permet. Dans certains cas, des modèles de souris transgéniques avec des gènes promoteurs de tumeurs sont utilisées (mutation ciblée sur les gènes Ras ou p53 (9)), réduisant les études à 6 mois. Cependant ces modèles ne sont pas encore entièrement validés bien que reconnus.

D'un point de vue pharmacocinétique, ces études doivent aussi s'assurer de l'exposition à la molécule testée. C'est pourquoi la même voie d'administration que celle qui sera utilisée chez l'Homme doit être employée chez l'animal. Si l'utilisation d'une voie similaire à l'Homme n'est pas réalisable, car trop contraignante, une voie d'administration qui offre la même exposition aux

organes cibles et la même accumulation tissulaire doit être utilisée. Cependant des données de pharmacocinétique doivent alors être fournies pour permettre la comparaison.

Pour le choix des doses utilisées dans ces études, on se réfère à la ligne directrice ICH S1C (10).

Il faut ainsi tenir compte des paramètres suivants :

- ♦ Seuil de toxicité, avec la *maximal tolerated dose* (MTD) avec une perte de poids qui ne doit pas excéder 10%,
- ♦ La pharmacocinétique, avec des animaux satellites dédiés à la réalisation d'AUC (Area Under the Curve) qui permet la comparabilité inter-espèce,
- ♦ La saturation de l'absorbance,
- ♦ La pharmacodynamie : les animaux ne doivent mourir suite à des effets pharmacologiques (cas de la pression artérielle par exemple),
- ♦ La dose maximum faisable (MFD), qui ne doit pas excéder 5% de l'alimentation pour l'administration « in diet »,
- ♦ La dose limite. Elle est de 1500 mg/kg/jour si la dose recommandée chez l'Homme n'excède pas 500 mg/j. Si la dose prévue pour l'administration chez l'Homme est supérieure à 500 mg/j, la dose limite peut aller jusqu'à la MFD.

Il existe des cas spécifiques où les études de cancérogénèse peuvent être discutées. Par exemple, avec un médicament spécifiquement développé dans le cadre d'une application oculaire et où il existe un faible passage systémique. Dans ce cas, la nécessité de réaliser une étude de cancérogène peut être discutée. C'est aussi le cas pour les thérapies de remplacement d'un peptide endogène. En effet, dans ce cas précis, le peptide ou la protéine sont déjà existants dans l'organisme, donc *a priori*, bien tolérés par l'Homme.

Cependant, il faut distinguer les médicaments en fonction de leur origine ; ils peuvent être issus d'une synthèse chimique, d'une extraction/purification ou issu des biotechnologies. Les taux de concentration prévus lors de l'utilisation de ces médicaments seront aussi à considérer. Des études seront préférentiellement demandées pour les médicaments issus des biotechnologies, et si les peptides ou les protéines sont différents des composés endogènes existants et référents (par exemple modification de l'insuline pour augmenter sa stabilité dans le temps). Une attention plus particulière sera aussi demandée si les concentrations thérapeutiques sont supérieures à celles qui sont physiologiquement retrouvées chez des personnes saines.

2.3.2 ICH S2

Cette ligne directrice (11) permet d'investiguer le potentiel génotoxique des molécules. La génotoxicité d'un produit est testée à la fois par des tests *in vivo* et des tests *in vitro*. Il existe donc différentes méthodes pour savoir si la molécule présente des risques de génotoxicité.

- Test d'Ames ou **Bacterial mutation assay** (*in vitro*, mutagénèse, OCDE n°471).
- Le **mouse lymphoma assay** (*in vitro*, mutagénèse et clastogénèse, OCDE n°490).
- Test d'**aberration chromosomique** (*in vitro*, OCDE n°473 et *in vivo*, OCDE n°475 effets clastogène et aneugène).
- Test du **micronoyau** (*in vitro*, OCDE n°487 et *in vivo*, OCDE n°474 mutagénèse et clastogénèse).
- Test des **comètes** (*in vivo*, OCDE n°489 effet clastogène).

L'utilisation de ces différents tests est établie selon un arbre décisionnel. Ainsi deux options principales seront utilisées lors des tests après administration unique :

OPTION 1

1. Test d'Ames
2. *In vitro* : Test du micronoyau ou MLA/Tk
3. *In vivo* : Test du micronoyau ou aberration chromosomique

OPTION 2

1. Test d'Ames
2. *In vivo* : Test du micronoyau et test des comètes (sur tissu cible : le foie, sauf si intérêt pour un autre tissu)

Pour l'interprétation des résultats, il faut être vigilant quant à la preuve d'exposition des animaux dans les tests *in vivo*.

Il est aussi important de considérer les limites des tests utilisés : ces études doivent être conformes aux normes OCDE mises en place ; par exemple un test d'Ames réalisé avec des doses qui ne sont pas suffisantes n'est pas considéré comme conforme. Pour être conforme, l'étude doit être réalisée sur cinq souches de bactéries dont les plus courantes sont *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA102. La dose maximale qui doit être testée, si la solubilité de la molécule le permet, est de 5000 µg/plaque. Il faut aussi considérer la spécificité des médicaments, comme par exemple ceux ayant des propriétés antibiotiques qui ne peuvent obtenir des résultats pertinents sur un test d'Ames. Dans ce cas précis, on utilisera uniquement des cellules de mammifères.

Pour s'assurer de la validité des résultats obtenus, ceux-ci doivent être reproductibles : les tests bien que réalisés aux normes OCDE, doivent être conduits plusieurs fois.

Le test d'Ames est un test incontournable parmi les tests réalisés en génotoxicité. Il permet d'orienter le choix des tests suivants à réaliser en fonction des options 1 ou 2. Si le test est positif *in vitro*, il faudra s'orienter vers des tests *in vivo* pour démontrer (avec au moins deux tests *in vivo* différents) qu'un risque de génotoxicité existe ou n'existe pas.

2.3.3 ICH S3A et S3B

Ces lignes directrices portent sur l'extrapolation des données de toxicologie animale à l'homme (12). Elles soulignent l'importance de la toxico-cinétique dans toutes les études précliniques réalisées, qui ont pour buts :

- la preuve d'exposition systémique,
- la mise en relation des effets cliniques toxiques avec la dose administrée,
- d'assurer le bon choix des espèces animales choisies pour les études non cliniques,
- de permettre la comparaison des AUC inter-espèces pour aider au schéma des études cliniques réalisées chez l'Homme.

Ces études doivent comporter un minimum de 3 doses de médicaments testés (LOAEL ou NOAEL) : une dose pharmacologique, une dose intermédiaire, une forte dose. On mesurera dans le sang ou le plasma la concentration de la molécule et de ses métabolites au cours du temps (C_t), son AUC, sa concentration maximale (C_{max}).

Le choix de la LOAEL ou NOAEL (si elle existe) est primordial ; cette dose doit être supérieure ou au moins égale aux doses prévues pour l'exposition chez l'Homme.

En fonction du type d'études réalisées : dose unique, doses répétées, génotoxicité, cancérogénèse ou reprotoxicité, le but des études cinétiques sera différent [Tab 2].

Tableau 2 : les études de toxicologie réalisées et le but des études cinétiques réalisées au même moment

	Type d'étude				
	Dose unique	Doses répétées	Etudes de génotoxicité	Etudes de cancérogénèse	Reprotoxicité
Buts	Aide à la formulation Intervalle d'administration ($T_{1/2}$) Intérêt pour les AUC des études suivantes	Pharmacodynamie et Pharmacocinétique similaire à celle de l'Homme	Preuve d'exposition pour les résultats négatifs	Preuve d'exposition, surtout en administration <i>via</i> le bol alimentaire	Preuve d'exposition, sauf pour l'étude de péri et post natalité avec une exposition <i>in utero</i>

Dans certains cas et conformément à la ligne directrice ICH S3B (13), des études de distribution tissulaire peuvent être demandées. Il faudra être vigilant quand :

- la $T_{1/2}$ (demi-vie) est supérieure dans un tissu au $T_{1/2}$ plasmatique,
- l'état d'équilibre plasmatique est nettement supérieur au seuil anticipé avec les études de dose unique,
- un tissu cible est identifié,
- si le développement du médicament vise un tissu spécifique pour la distribution du principe actif.

2.3.4 ICH S4

Cette ligne directrice (14) définit le temps nécessaire aux études de toxicité chronique.

On considère qu'une étude est conforme à partir de 6 mois chez les rongeurs et 9 mois pour les autres espèces animales.

2.3.5 ICH S5

Il est ici question de la reprotoxicité (15). Les études sont divisées en trois parties ; elles permettent d'étudier différents niveaux d'exposition durant le développement embryo-fœtal :

- *Study of fertility and early embryonic development to implantation*, c'est-à-dire l'étude de la fertilité chez les espèces mâles et femelles ainsi que l'implantation embryonnaire après accouplement.

- *Study for effects on pre- and postnatal development including maternal functions*, c'est-à-dire l'étude des populations animales exposées *in utero* au composé chimique et des altérations potentielles sur la descendance avec l'étude de la génération F1.
- *Study for effects on embryo-fetal development*, c'est-à-dire une étude conduite uniquement chez les espèces femelles gravides pour s'intéresser au développement embryo-fœtal lors de l'exposition de la mère à un produit chimique.

Les études de reprotoxicité sont très codifiées depuis les problèmes rencontrés lors de certains développements médicamenteux, comme la Thalidomide (altération du développement embryo-fœtal par apparition de phocomélie) et le Diéthylstilbestrol (altération pérenne des fonctions de reproduction sur la population F1 et transmission de l'altération aux populations filles).

C'est pourquoi ces études sont systématiquement conduites sur deux espèces : une espèce rongeur, et une non rongeur. Pour des questions de rapidité d'obtention des données, et la confrontation aux données historiques, l'espèce non rongeur choisie est un lagomorphe : le lapin. En cas d'absence de pertinence du modèle lagomorphe, d'autres espèces sont à considérer. Des études qui seraient uniquement menées chez le rat et la souris ne seraient pas considérées comme conformes ; par exemple la Thalidomide n'est pas embryo-toxique chez les rongeurs, mais l'est chez le lapin.

The combination of studies selected should allow exposure of mature adults and all stages of development from conception to sexual maturity. To allow detection of immediate and latent effects of exposure, observations should be continued through one complete life cycle, i.e. from conception in one generation through conception in the following generation. For convenience of testing this integrated sequence can be subdivided into the following stages.

- A. Premating to conception (adult male and female reproductive functions, development and maturation of gametes, mating behavior, fertilisation).
- B. Conception to implantation (adult female reproductive functions, preimplantation development, implantation).
- C. Implantation to closure of the hard palate (adult female reproductive functions, embryonic development, major organ formation).
- D. Closure of the hard palate to the end of pregnancy (adult female reproductive functions, fetal development and growth, organ development and growth).
- E. Birth to weaning (adult female reproductive functions, neonate adaptation to extrauterine life, preweaning development and growth).
- F. Weaning to sexual maturity (postweaning development and growth, adaptation to independent life, attainment of full sexual function).

Figure 6 : Les différentes étapes de développement dans un cycle complet de vie ; ICH S5

Au cours des trois études, on pourra mettre en évidence différentes parties de la reprotoxicité comme indiqué dans la figure ci-dessus [Fig 6]. Ainsi selon le tableau suivant [Tab 3] on a :

Tableau 3 : Résumé des études et des étapes du cycle de vie

	Type d'études		
	Fertilité et développement embryonnaire précoce	Péri et post natalité	Développement embryo-fœtal
Segment du cycle de vie concerné	A et B	E et F	C et D
Correspondance	A : Fertilité B : Implantation	E : développement des nouveau-nés jusqu'au sevrage F : Maturité sexuelle de la génération F1	C : Embryogénèse (jusqu'à la fermeture du palais dur) D : Développement fœtal
Critères considérés	- maturation des gamètes - comportement à l'accouplement - fertilité - implantation des embryons	- toxicité avérée du produit <i>versus</i> contrôle - mortalité des nouveau-nés - altération de la croissance et du développement - altération comportementale des nouveau-nés, de leur maturation sexuelle et leur reproduction	- toxicité avérée du produit <i>versus</i> contrôle - mortalité embryo-fœtale - altération de la croissance - changement structural

2.3.6 ICH S6

Cette ligne directrice concerne les médicaments issus de biotechnologies (16). Elle ne sera pas traitée dans ce travail, car elle est en perpétuel renouveau en raison des particularités des médicaments issus des biotechnologies.

Leurs particularités pourraient faire l'objet à elles seules d'une thèse à part entière.

2.3.7 ICH S7A et S7B

Ces lignes directrices sont essentielles au développement médicamenteux ; elles concernent la pharmacologie de sécurité.

Les doses utilisées lors de ces études sont des doses supra-pharmacologiques (17). Ces études se focalisent sur les organes vitaux : les systèmes nerveux, cardiovasculaire et respiratoire. Dans certains cas, si la pathologie cible présente des anomalies physiologiques notables, maladie de Crohn par exemple, une attention particulière sera portée aux organes touchés, et donc dans l'exemple susmentionné ce serait l'intestin.

Ces études peuvent être réalisées *in vivo* par télémétrie par exemple (mesure de l'ECG, rythme cardiaque et intervalle QT), mais aussi *in vitro* sur des modèles éprouvés (comme le canal hERG par exemple).

Si des risques avec des molécules de la même famille sont identifiés, les études seront particulièrement surveillées (18). Ces tests sont conduits avec des témoins positifs et négatifs connus et précis. Il sera aussi important de tester le principe actif avec des inducteurs/inhibiteurs enzymatiques qui vont permettre d'évaluer rapidement l'accumulation de produit ou non.

2.3.8 ICH S8

Cette ligne directrice traite de l'immunotoxicité. Dans ce document, elle est définie comme une promotion ou une inhibition non désirée du système immunitaire (19). Il n'est pas question d'hypersensibilité, ni de phénomène auto-immun dans cette ligne directrice.

Deux groupes sont à distinguer pour les effets immuno-modulateurs (positifs et négatifs) :

- Dans le premier cas, les molécules sont développées pour avoir des effets sur le système immunitaire
- Dans le deuxième cas, ce sont des molécules où des effets sur l'immunité ne sont pas attendus. Ces molécules vont provoquer la mort des cellules immunitaires ou un co-ciblage des récepteurs immunitaires en plus de l'action avec le tissu cible attendue.

Lors des études standards de toxicité, il faudra être vigilant quant aux lignés cellulaires du sang (leucocytes, lymphocyte et granulocyte), et à certains organes comme la rate, le thymus, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques (changement histologique et massique). Il faudra aussi tenir compte de l'incidence des cancers : possible augmentation due à une immunosuppression, et éventuelle augmentation de la fréquence des infections. Des modifications au niveau des globulines peuvent aussi être un signe de l'immuno-modulation.

2.3.9 ICH S9

Ce document concerne l'évaluation non clinique des molécules développées pour les traitements anti-cancéreux (20). Dans le cadre de cette thèse, cette ligne directrice ne sera pas étudiée.

2.3.10 ICH S10

Cette ligne directrice traite de l'évaluation de la photosensibilité induite par les médicaments (21). Elle concerne principalement deux phénomènes.

Il existe la photo-toxicité en tant que telle : c'est-à-dire la réponse tissulaire à un toxique chimique réactif à la lumière.

La photo-allergie y est aussi décrite ; c'est la réponse immunitaire du tissu aux photo-produits (adduits protéiques) créés par le rayon lumineux avec la molécule chimique.

Trois critères critiques sont considérés pour les risques de photosensibilité :

- L'absorbance de la molécule chimique dans le spectre lumineux : 290 nm – 700 nm,
- L'absorbance de métabolites dans le spectre lumineux,
- La distribution tissulaire de la molécule ou du métabolite dans la peau ou les yeux en quantité suffisante.

2.3.11 ICH S11

Cette ligne directrice n'est pas encore parue, mais elle est en projet.

Elle portera sur la particularité des études non cliniques nécessaires à l'autorisation des essais clinique qui sont engagé sur une population infantile, et *in fine* la mise sur le marché d'un médicament à visée pédiatrique.

Cette ligne directrice a pour but de promouvoir la conduite d'études sur une population pédiatrique sur laquelle l'arsenal thérapeutique n'est que très rarement testé.

3 TRAVAUX EUROPEENS ET PROPOSITIONS

L'un des objectifs de ce travail est de clarifier le PtC de 2007 (2). En effet, il est sujet à des difficultés d'interprétation et est insuffisant en l'état pour permettre d'évaluer les produits homéopathiques de manière homogène au sein de l'Union européenne.

De nouveaux tableaux ont été proposés pour clarifier les tableaux 1 et 2 du PtC. A l'occasion de cette révision, des questions se sont posées concernant le texte du PtC et sa clarification est apparue nécessaire. En particulier, il était nécessaire de détailler le calcul de la FSD pour harmoniser ce calcul entre les Etats membres.

Par ailleurs, il est apparu indispensable de préciser les prérequis du module non clinique (module 4) de manière à améliorer la qualité des dossiers transmis par les laboratoires et obtenir une harmonisation au niveau européen.

Enfin, à la demande de la Commission Européenne, et montrant toute la difficulté d'harmonisation, une réflexion sur le terme « *orally and externally* » a été faite, mais aussi une réflexion sur le statut des TM dans l'homéopathie.

Puis une mise en pratique de l'évaluation non clinique est effectuée par l'utilisation de données préexistantes et la nécessité de prises de position pour une substance donnée.

3.1 TEINTURE MERE ET MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

Les teintures mères sont des produits auxquels l'application des lignes directrices non cliniques des médicaments à base de plantes n'est pas réalisée alors qu'elle pourrait être justifiée.

Ces produits sont fabriqués sans dynamisation, et ils s'apparentent du point de vue de leur qualité pharmaceutique à une préparation pour un médicament à base de plantes. Cependant ils restent considérés comme homéopathiques au regard de leur utilisation clinique (tradition d'usage homéopathique).

Or, lors des réunions du groupe de travail de l'ANSM « Médicaments à base de plantes et Médicaments homéopathiques », l'usage traditionnel homéopathique pour les TM est difficilement prouvé. Cette entrave clinique conduit au refus des demandes d'AMM pour les TM.

De plus, dans la bibliographie, il est rarement question de la TM en usage traditionnel homéopathique, mais plutôt de basses dilutions (1DH ou 2DH). Les TM sont quant à elles mentionnées pour leur usage phytothérapique. En considérant leur nature (extrait hydro-éthanolique non dilué) et leur préparation (sans dynamisation), ces TM peuvent être considérées comme des extraits utilisables en phytothérapie. C'est pourquoi l'ANSM considère le statut « à part » des TM par une demande d'AMM et non d'enregistrement pour répondre à la fois aux problèmes scientifiques que posent ces extraits mais aussi pour répondre à l'aspect légal des enregistrements (minimum 2CH – cf. 1.3).

Le statut des TM doit être discuté au niveau européen. En effet, si ces TM ne sont pas encadrées dans un contexte réglementaire de médicament, la dérive actuelle s'accroîtra : les TM non autorisées seront commercialisées comme compléments alimentaires. Il s'agit d'une procédure sans évaluation, et surtout sans évaluation du risque, avec une simple déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

Du point de vue non clinique, il est pertinent de s'inspirer des différents domaines médicamenteux en utilisant les lignes directrices déjà existantes, et notamment celles pour les médicaments à base de plantes.

Le but n'est pas de comparer l'homéopathie aux autres types de médicaments, mais d'adapter la pratique de ces différents domaines pour l'évaluation non clinique des produits homéopathiques.

Par exemple, pour les souches d'origine biologique, une évaluation de la sécurité virale, seule particularité de ces souches, est réalisée en utilisant les recommandations existantes pour d'autres médicaments d'origine biologique.

Il serait donc possible de requérir pour les autorisations de mise sur le marché des TM un dossier correspondant à une AMM pour médicaments homéopathiques se composant de données sur :

- La toxicité aiguë par des études après administration en dose unique,
- La toxicité chronique par des études après administration de doses répétées,
- La génotoxicité,
- La cancérogénèse,
- La reprotoxicité,
- La tolérance locale,
- D'autres études de toxicologie en fonction du profil du produit (allergies, immunotoxicité entre autres).

Comme pour les médicaments à base de plantes (6), il paraît raisonnable de ne pas recommander de façon systématique l'investigation du potentiel cancérogène

En effet, quand un produit homéopathique est considéré comme non mutagène ou que ses dilutions sont supérieures au TTC (0,15 µg/jour, soit 4CH [Kroes R. *et al.*, 2004]), le risque de génotoxicité est considéré comme minimal. C'est en effet à partir du seuil de 0,15 µg/jour qu'un risque potentiel existe. Ce seuil est aussi utilisé en agroalimentaire ; il permet une exposition à vie et un risque minimal vis-à-vis d'un bénéfice non prouvé.

Si un mécanisme épigénétique est bien défini, et que celui-ci est le seul responsable de la génotoxicité, un seuil autre que le TTC pourra être déterminé. Ce seuil est généralement supérieur

au seuil mutagène. Les laboratoires peuvent, s'ils le souhaitent, argumenter sur ces différents potentiels de génotoxicité et obtenir des dilutions inférieures au TTC.

L'évaluation non clinique des TM, avec des études et des données précises, permettrait d'anticiper les enregistrements des souches associées au TM.

Cela permettrait d'établir une liste de FSD pour toutes les souches homéopathiques, avec une FSD pour la souche homéopathique définie. Ce travail a déjà débuté au sein du HMPWG mais l'harmonisation au niveau européen est difficile, chaque Etat membre ayant ses propres critères d'évaluation.

3.2 PROBLEMATIQUE DU TERME « ORALLY AND EXTERNALLY »

Lors de la réunion du *Homeopathic Medicinal Product Working Group* (HMPWG) à Rome en décembre 2014, et à la demande de la Commission européenne, la définition du terme « *orally and externally* » de la Directive 2001/83/EC a été discutée (22).

Les Etats membres ont voté, avec une faible majorité, que le terme « *externally* » comporte la voie cutanée, mais aussi la voie nasale, vaginale, rectale, oculaire et auriculaire (15). A l'occasion de cette réunion, la France a fait part de son complet désaccord. En effet cette définition implique qu'une étude de tolérance menée par une administration en voie cutanée suffirait pour valider la tolérance locale au niveau nasale, vaginale, rectale, oculaire, et auriculaire. La France quant à elle souhaite une évaluation pour chacune de ces voies.

Cette définition est désormais discutée à la Commission européenne dans un sous-groupe de travail dédié à la réalisation d'un « *Notice to applicant* » (NtA), avis aux demandeurs d'AMM. Le but de ce sous-groupe est d'adapter un NtA pour les médicaments homéopathiques ; c'est pourquoi le HMPWG avait été saisi pour la clarification de ce terme.

Si cette définition est retenue au niveau européen, la France devra réévaluer les enregistrements déjà accordés (pour les voies orale et cutanée uniquement) et tenir compte de ces autres formes pharmaceutiques lors de futurs enregistrements.

Pour s'opposer à cette définition, l'argument principal est que la peau est une barrière plus étanche que les muqueuses. En effet, la vascularisation d'un organe et ses propriétés tissulaires modifient les propriétés de pénétration dans l'organisme. Pour la peau, la présence de cornéodesmosome induit la cohésion des cornéocytes entre eux et permet l'étanchéité dans les deux sens [Marek Haftek, 2015]. Par ailleurs, les propriétés cinétiques des muqueuses sont différentes les unes des autres. En effet, certaines voies d'administration, comme la voie rectale et la voie nasale, ne sont pas affectées par le premier passage hépatique.

Mais il existe aussi des spécificités cellulaires de ces tissus : les cellules immunitaires ne sont pas les mêmes en fonction des abords.

Pour la peau, on retrouvera des cellules de Langerhans. Pour le tube digestif, il est question de Mucous Associated Lymphoid Tissue (MALT). Pour la voie buccale, la proximité des ganglions lymphatiques au niveau ORL requiert d'être vigilant pour les risques d'œdèmes oro-laryngés.

De plus, ces voies d'administration nécessitent aussi des données spécifiques, notamment des études de tolérance locale réalisées avec le produit fini.

Sans données complémentaires comparant ces voies d'administration, l'extrapolation des données déjà existantes obtenues après administration *per os* vers d'autres voies d'administration ne peut être réalisée.

3.3 DOCUMENTS COMPLEMENTAIRES DU « POINTS TO CONSIDER » - MAI 2015

3.3.1 Tableaux du PtC

La mise à jour du PtC [Annexe I] pour les souches d'origine végétale, chimique et minérale, s'inscrit dans les travaux de l'ANSM au sein de l'Union européenne.

Elle est justifiée par l'ancienneté du PtC (juillet 2007) mais aussi par les nouveaux documents multidisciplinaires du *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) sur certaines plantes présentant un risque particulier (*Aristolochia sp.* par exemple).

A l'occasion de la révision des tableaux, des questions se sont posées concernant le texte du PtC ayant pour but la clarification de ce document européen.

En premier lieu, les modifications des tableaux 1 et 2 [Fig. 9 et Fig. 10] ont pour but de clarifier les tableaux déjà existants dans le PtC [Fig. 7 et Fig. 8].

Table 1. Calculation of the First Safe Dilution and the Conversion Factor for Dilution (CF_{dilution}) taking into account the pharmaceutical form and the type of dilution

FIRST SAFE DILUTION nDH n=-log (concentration of PDE, LHRD/100 or TTC in 10ml solution or 10g trituration)*	CF _{dilution} for trituration or solution			CF _{dilution} for 1% impregnated pharmaceutical forms by a dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution (nDH)			CF _{dilution} for pharmaceutical forms containing 10% or less than 10% of a dilution or trituration quantitatively equivalent to the first safe dilution (nDH)		
	nDH	xDH	xCH/K	xLM	xDH	xCH/K	xLM	xDH	xCH/K
n = even	x=n	x=n/2	x=(n-6)/5*	x=n-2	x=(n-2)/2	x=(n-8)/5*	x=n-1	x=n/2	x=(n-7)/5*
n = uneven	x=n	x=(n+1)/2	x=(n-6)/5*	x=n-2	x=(n-1)/2	x=(n-8)/5*	x=n-1	x=(n-1)/2	x=(n-7)/5*
In case of application of the TTC criteria, n=9	valid for			valid for			valid for		
	<ul style="list-style-type: none"> oral preparations- liquid forms oral preparations - solid forms (triturations) 			<ul style="list-style-type: none"> impregnated oral preparations & solids forms 			<ul style="list-style-type: none"> cutaneous and transcutaneous preparations ear preparations eye preparations vaginal preparations rectal preparations 		

* round up to the higher whole number
DH: Decimal Hahnemannian (D, X); CH (C): Centesimal Hahnemannian; K: Korsakovian

Figure 7 : tableau 1 existant sur le PtC souches d'origine végétale, minérale et chimique, 2007 (2).

Table 2. Calculation of Conversion Factor for Different Manufacturing Methods
(CF_{manufacturing method})

Manufacturing method	CF _{manufacturing method} of mother tincture (MT) and D1 (1DH) (European pharmacopoeia) ⁴ calculated with reference to the dried plant material	
	Ratio raw material (stated in dried plant)/MT	Ratio raw material (stated in dried plant)/D1
Eur. Ph.method 4c . (1/10)	1 part dried plant + 9 parts ethanol, equivalent to 1/10 part dried plant/part MT	1 part MT + 9 parts ethanol = 1/10MT, equivalent to 1/100 part dried plant/part D1
Eur. Ph method. 4d . (1/20)	1 part dried plant+ 19 parts ethanol, equivalent to 1/20 part dried plant/ part MT	1 part MT + 9 parts ethanol = 1/10 MT, equivalent to 1/200 part dried plant/part D1
Eur. Ph. , method 1 1a	1 part expressed juice + 1 part ethanol = 1/2 part juice/part MT, equivalent to ((100-T)/2T) part dried plant/part MT	2 parts MT + 8 parts ethanol = 2/10 MT, equivalent to 2/10*((100-T)/2T) part dried plant/ part D1
1b	1 part fresh plant latex + 2 parts ethanol = 1/3 part juice/part MT, equivalent to ((100-T)/3T) part dried plant/part MT	3 parts MT + 7 parts ethanol=3/10 part MT/part D1, equivalent to 3/10*((100-T)/3T) part dried plant/part D1
Eur. Ph. , method. 2a,2b	1 part of fresh plant + (1*T/100) parts ethanol = (100/100+T) part fresh plant / part MT, equivalent to [(100-T)/(100+T)] part dried plant/part MT	2 parts of MT + 8 parts ethanol = 2/10 MT, equivalent to 2/10 * [(100-T)/(100+T)] part dried plant/part D1
Eur. Ph. , method 3a,3b	1 part of fresh plant + (2*1*T/100) parts ethanol = [100/(100+2T)] part fresh plant / part MT, equivalent to [(100-T)/(100+2T)] part dried plant/part MT	3 parts of MT + 7 parts ethanol = 3/10 MT, equivalent to 3/10 * [(100-T)/(100+2T)] part dried plant/part D1
Eur. Ph. , method 4a,4b	1 part of dried plant+ 10 parts ethanol = 1/11 part dried plant/part MT mentioned as D1	D1 equivalent to MT

T: loss on drying (%); D1: first decimal dilution (1DH)
Working hypothesis for Eur. Ph., methods 1: the % of juice/latex is equivalent to T
Note: CF_{manufacturing method} is only valid if the same part(s) of the plant and similar alcohol strength are used for the manufacturing of MT.

Figure 8 : tableau 2 existant sur le PtC souches d'origine végétale, minérale et chimique, 2007 (2).

TABLEAU 1

FSD	x DH	y CH	z LM	Valid for	
CF _{Dilution} for trituration and solution	n = even	x = n	y = n/2	z = (n - 6)/5	•oral préparations - liquid forms and solid forms (trituration)
	n=enven		y = (n + 1)/2		
CF _{Dilution} for 1% (log(1/100)=2) impregnated pharmaceutical form by a dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution	n = even	x = n - 2	y = (n - 2)/2	z = (n - 8)/5	•impregnated oral preparations and solid forms
	n=enven		y = ((n + 1)-2)/2 y = (n - 1)/2		
CF _{Dilution} for pharmaceutical forms containing 10% (log(10/100)=1) or less than 10% of a dilution or trituration quantitatively equivalent to the first safe dilution	n = even	x = n - 1	y = (n - 1)/2	z = (n - 7)/5	•cutaneous and transcutaneous •ear preparations •eye preparations •vaginal preparations •rectal preparations
	n=enven		y = ((n - 1) + 1)/2 y = n/2		

CF_{Dilution} = Conversion factor for Dilution ; DH = Decimal Hahnemannian ; CH = Centesimal Hahnemannian ; LM = fifty millesimal
correction (from France)

Figure 9 : tableau 1 proposé pour le PtC

Dans ce premier tableau proposé [Fig. 9], les formes galéniques (granules, gouttes, poudres...) font face à leurs différents taux d'imprégnation dans leurs formes galéniques.

Bien que la France ne souhaite pas tenir compte des formes galéniques lors de l'établissement des FSD pour une souche, les données du tableau avant modifications sont reprises en l'état.

Le but est de clarifier le tableau préexistant et de corriger l'inversion pour les formes à teneur de 10 % de substance active.

TABLEAU 2

Manufacturing method		Type of herbal drug (=HD)	Ethanol content	Ratio of herbal drug in mother tincture	HD state
Old name	New name				
1a	1.1.1	Expressed juice	MT = 50%OH	1/2	Fresh
1b	1.1.2	Plant latex	MT = 30%OH	1/3	Fresh
2a	1.1.3	Less than 70% of juice and more than 60% of humidity	MT = 50%OH	1/2	Fresh
2b	1.1.4		MT = 36%OH		
3a	1.1.5	Essential oil, resin, HD with less than 60% humidity	MT = 70%OH	1/3	Fresh
3b	1.1.6		MT = 50%OH		
3c	1.1.7	Less than 60% humidity	MT = 36%OH	1/3	Fresh
4a*	1.1.8	Dry plant	MT = 18, 36, 50, 70, 80, 90, 96%OH	TM = D1 = 1/10	Dry
4c	1.1.10	Plant	MT= specified in dedicated herb monograph	1/10*	Specified in dedicated herb monograph

* 4b was not considered since it concerns animal raw material

* French specificity : the first dilution (D1) is at 1/10th ratio of the MT, NOT the HD (D1=1/100HD)

Figure 10 : tableau 2 proposé pour le PtC

Dans le deuxième tableau proposé [Fig. 10], il a été choisi de tenir compte du ratio de matière première dans les TM, et non de se référer aux extraits secs. En effet, les extraits secs ne permettent pas d'évaluer des substances qui sont solubles et volatiles. C'est pourquoi l'état physique des plantes a été ajouté, cet état pouvant faire varier la concentration des substances qui sont instables dans la plante à l'état frais.

Les noms révisés pour les méthodes de préparations homéopathiques, disponibles à la Pharmacopée Européenne, ont également été modifiés [Fig. 10].

3.3.2 Questions posées au HMPWG en mai 2015 (meeting de Strasbourg)

De manière à clarifier les tableaux présentés dans le PtC, des questions ont été posées par la France lors de la réunion du HMPWG en mai 2015. Les questions 1 à 3 portent sur le tableau 1 (avant modifications) [Fig. 7] et les questions 4 et 5 concernent le tableau 2 [Fig. 8]. Les réponses de chaque Etat membre ont été présentées et discutées lors de la réunion du HMPWG en Novembre 2015.

Question 1 : Dans quelle unité est exprimé « x » dans l'expression « $-\log(x) = n DH$ », avec $x = PDE, LHRD/100, TTC$?

Les unités pour le TTC, la PDE et la LHRD sont indiquées en mg/jour mais il est aussi question de concentration dans 10 mL ou 10 g. Si on doit obtenir une concentration, comment doit-on utiliser la valeur de 10 g ? Dans ce cas, les unités s'annulent et il ne reste plus d'unité de masse dans la formule. De plus, la concentration dans 10 mL est-elle exprimée en g/L ou en mol/L ?

Question 2 : Comment l'utilisation du TTC conduit à $n = 9$?

En effet, les calculs effectués par la France aboutissent à $n = 7$.

Les calculs sont réalisés comme suivant :

$$\text{Valeur du TTC} = 0,15 \mu\text{g/j}$$

$$-\log(\text{TTC}) = -\log(0,15 \times 10^{-6}) = 6,82 \rightarrow 7DH \text{ soit } 4CH.$$

De plus, le TTC suppose *a priori* une expression de masse au sein du logarithme pour l'obtention des FSD, et non une concentration, ce qui pose encore une fois la question de l'unité utilisée dans le logarithme.

Question 3 : Est-il possible de définir précisément « dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution » ?

Cela revient-il à tenir compte de l'imprégnation? En effet, les granules ne sont imprégnés qu'à hauteur de 1 %, soit une quantité 100 fois moindre que dans la solution buvable. Ainsi, les laboratoires demandent pour cette forme galénique une FSD 100 fois moindre que la FSD calculée par l'ANSM. La France n'est pas d'accord avec cette approche, ne considérant pas une dilution 100 fois moindre comme équivalente à la FSD.

Lors d'un enregistrement, une évaluation unique est réalisée, basée sur les formes galéniques les plus concentrées, les solutions buvables. Ces dernières sont composées à 100 % de la dilution indiquée sur l'étiquetage, ce qui permet de sécuriser au maximum l'utilisation du médicament pour le patient.

L'autre avantage est d'utiliser une FSD unique pour chaque souche et qui est indépendante des formes galéniques utilisées et donc adaptée à la procédure d'enregistrement.

Question 4 : Pourquoi l'HD est exprimé en poids sec/extrait sec ? Comment est réalisée l'évaluation pour des substances hydrophiles ?

Dans la proposition de tableau 2, on considère le ratio de matière première (en homéopathie 1/10 le plus souvent et rarement 1/20) pour la réalisation de la TM, et non les teneurs en extraits secs. Ceci permet une approche rapide des teneurs dans la monographie utilisée, indépendamment des caractères physico-chimiques des substances actives, ou toxiques dans la souche.

Par exemple, dans les monographies allemandes, des « jus d'expressions » peuvent être considérés comme une HD, ce qui suppose des composés actifs dans la phase aqueuse. Si on ne tient compte que des ratios d'extrait sec, on ne peut pas trouver la quantité de matière active réellement contenue dans une TM hydro-alcoolique.

Question 5 : La formule suivante peut-elle être expliquée ?

$$\frac{1}{3} \times \frac{(100-T)}{T}$$

avec T = perte à la dessiccation (%)

Si les Etats membres considèrent qu'il faut conserver l'expression de l'HD sous sa forme sèche dans le tableau 2, cette formule peut-elle être expliquée ?

3.3.3 Autres interrogations

• **Posologie maximale**

Les 10 mL mentionnés dans le PtC ne correspondent pas au nombre de gouttes normalement considéré comme posologie maximale : 300 gouttes au maximum.

En effet, pour une goutte d'un volume de 50 µL, l'administration maximale serait de 15 mL. Pour une goutte de 30 µL, la posologie maximale retenue serait de 9 mL.

• **Allergie**

Le problème de l'allergie n'est pas encore totalement résolu. Un document « *Question and Answer* » du HMPWG d'Octobre 2015 répond partiellement à cette problématique d'allergie. Ce document souhaite un statut à part pour ces souches allergisantes, avec mention de la présence des allergènes comme dans d'autres domaines (alimentaire, cosmétique).

En effet, aucune FSD, si ce n'est peut-être à partir de la dilution 12CH, ne permet d'assurer avec certitude que le risque allergique est minimal.

La prise en compte des différents taux d'imprégnation des diverses formes galéniques dans l'évaluation non clinique amène aussi des préoccupations sur ce point. Est-il possible que l'imprégnation à 1% modifie l'exposition à l'allergène ? Pour l'allergie, doit-on simplement considérer la quantité absolue ou la dilution qui peut provoquer l'élicitation ? L'allergie est-elle due

à la rencontre de l'organisme avec une teneur spécifique en produit qui sera à l'origine du phénomène allergique ou à la masse totale d'allergènes qui pénètre dans l'organisme ?

Le phénomène « on/off » de l'allergie est important à considérer dans la balance bénéfice/risque, d'autant que le bénéfice de l'homéopathie n'est jamais cliniquement démontré. De plus, les médicaments contenant des allergènes sont, selon le principe homéopathique, indiqués dans le traitement de l'allergie chez les patients.

- **Pharmacopée Française/ Pharmacopée Allemande**

Il existe principalement deux méthodes de préparation pour les souches homéopathiques et leur déconcentration [Monographie 2371, 2011] : le procédé de fabrication selon la méthode française (méthode 1.1.10), qui utilise uniquement des drogues végétales fraîches ou séchées et qui obtient des TM par macération uniquement. Et aussi le procédé de fabrication selon la méthode allemande (méthode 1.1.8 par exemple), qui permet par macération ou par percolation dans un solvant au titre éthanolique approprié d'obtenir la première dilution décimale à partir d'une drogue végétale séchée.

Ces différentes méthodes conduisent également à une différence de terme : la méthode 1.1.8 indique la quantité d'HD contenue dans les dilutions ; ainsi, la dilution 1DH est une dilution à 1/10^{ème} de l'HD.

A l'inverse, la méthode 1.1.10 indique la quantité de TM contenue dans les dilutions ; ainsi, la dilution à 1DH est une dilution à 1/10^{ème} de la TM, soit 1/100^{ème} de l'HD [Tab 4].

Tableau 4 : quantité d'HD d'après les Pharmacopées française et allemande [Monographie 2371, 2011].

QUANTITE DE HD	100%	10%	1%	0,10%	0,01%
Ratio	1	1/10	1/100	1/1 000	1/10 000
Degrés de dilution Allemande	/	1DH	2DH	3DH	4DH(=2CH)
Degrés de dilution Française	/	TM	1DH	2DH	3DH

Ce facteur 10 entre la méthode 1.1.8 et la méthode 1.1.10 ne permet pas de calculer une FSD unique européenne, à moins de séparer la FSD en fonction des méthodes de préparation.

L'harmonisation de ces méthodes n'est pas prévue par le HMPWG, alors qu'il est pourtant question d'établir une liste des souches autorisées en Europe, associée à une FSD unique pour chaque souche.

- **Lowest Human Recommended Dose (LHRD) et Dose Journalière Admissible (DJA)**

La LHRD est définie comme la plus faible dose thérapeutique utilisée en allopathie chez l'homme. En homéopathie, on utilise la LHRD/100 pour le calcul de la FSD.

Avant toute chose, il faut rappeler que ce facteur 100 est à la fois issu des requis de la Directive 2001/83/EC et de l'utilisation de facteurs de pondération : 10 (variabilité inter-individus) x 10 (valeur qui correspond à une LOEL).

Lors du calcul de la FSD, les valeurs utilisées peuvent être des Doses Journalières Admissibles (DJA) issues de la réglementation ou des recommandations existantes en alimentaire.

- ▶ Faut-il alors considérer que les DJA peuvent s'apparenter directement à des LHRD (division par 100) ?
- ▶ Ou faut-il se mettre dans les mêmes conditions que le calcul de PDE et établir un facteur de sécurité ?

En effet, dans le calcul des facteurs de pondération de la PDE, selon ICH Q3C, différents paramètres sont pris en compte [Fig. 11], ces facteurs s'apparentent à ceux utilisés lors du calcul de la Valeur Toxicologique de Référence (VTR) selon la méthode de l'Ineris.

$PDE = \frac{NOEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$
<p>The modifying factors are as follows:</p> <p>F1 = A factor to account for extrapolation between species</p> <ul style="list-style-type: none"> F1 = 5 for extrapolation from rats to humans F1 = 12 for extrapolation from mice to humans F1 = 2 for extrapolation from dogs to humans F1 = 2.5 for extrapolation from rabbits to humans F1 = 3 for extrapolation from monkeys to humans F1 = 10 for extrapolation from other animals to humans <p>F2 = A factor of 10 to account for variability between individuals</p> <p>A factor of 10 is generally given for all organic solvents, and 10 is used consistently in this guideline.</p> <p>F3 = A variable factor to account for toxicity studies of short-term exposure</p> <ul style="list-style-type: none"> F3 = 1 for studies that last at least one half lifetime (1 year for rodents or rabbits; 7 years for cats, dogs and monkeys). F3 = 1 for reproductive studies in which the whole period of organogenesis is covered. F3 = 2 for a 6-month study in rodents, or a 3.5-year study in non-rodents. F3 = 5 for a 3-month study in rodents, or a 2-year study in non-rodents. F3 = 10 for studies of a shorter duration. <p>In all cases, the higher factor has been used for study durations between the time points, e.g., a factor of 2 for a 9-month rodent study.</p>
<p>F4 = A factor that may be applied in cases of severe toxicity, e.g., non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity. In studies of reproductive toxicity, the following factors are used:</p> <ul style="list-style-type: none"> F4 = 1 for fetal toxicity associated with maternal toxicity F4 = 5 for fetal toxicity without maternal toxicity F4 = 5 for a teratogenic effect with maternal toxicity F4 = 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity <p>F5 = A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established</p> <p>When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.</p>

Figure 11 : calcul de la PDE selon ICH Q3C (4).

Si on évalue une DJA selon les paramètres d'une PDE :

- **F1**, le facteur inter-espèces, est égal à **1**. En effet, il s'agit d'une valeur d'exposition pour l'homme.
- **F2**, qui traduit la variabilité individuelle dans la population générale, est de **1**. Cette valeur a déjà été calculée pour la population générale.
- **F3**, qui tient compte de l'exposition, est égal à **1**, comme les DJA sont pour une exposition à vie.
- **F4**, qui tient compte des effets de la dose, peut être égal à **1**. C'est une dose qui ne provoque pas d'effet grave lors de son utilisation.
- **F5**, qui est déterminé en fonction de l'utilisation d'une NOEL (=1) ou LOEL (=10) sera de **1** lui aussi, car cette exposition n'est pas supposée provoquer des effets.

La DJA est une valeur qui est déjà applicable à l'homme comme une LHRD. A l'inverse, la PDE est une valeur déterminée à partir de données obtenues chez l'animal et qui est extrapolée à l'homme. Cependant, la DJA est elle-même déjà une valeur qui a été extrapolée à partir de données animales, elle ne s'apparente donc pas à une LHRD, et elle ne peut pas non plus s'apparenter à une PDE.

Une réserve pour l'application du facteur **F4 = 1** peut toutefois être émise. En effet, en fonction du type de toxicité que provoque le produit, ce facteur peut être modulé. Par exemple, pour les métaux lourds qui provoquent des effets neurotoxiques, il paraît justifié de réfléchir à l'utilisation d'un facteur **10** supplémentaire.

L'utilisation d'un facteur 10 appliqué à ces DJA peut également provenir de l'exposition dans l'environnement. En effet, le BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* : l'agence du médicament en Allemagne) considère qu'un médicament ne peut être responsable à plus de 10 % de l'exposition à la DJA [Marie-Luise Buchholzer *et al.*, 2013].

En conclusion, lors de l'utilisation d'une DJA, l'emploi d'un facteur de pondération de **10** est justifié. C'est un élément à prendre en compte lors de l'évaluation de produits homéopathiques pour lesquels seule une DJA est définie.

- **Cas des autres dilutions**

Les dilutions Korsakoviennes sont des dilutions imprécises de par leur procédé de fabrication qui est imprécis (stockage de la TM dans un flacon qui est vidé).

Ainsi, il paraît inapproprié d'accorder des FSD sur ce type de dilutions tant qu'aucune monographie ne précise la méthode de préparation Korsakovienne.

3.4 CALCUL DE LA FSD

Lors de la réunion du HMPWG à Strasbourg en mai 2015, la Belgique a présenté le détail du calcul de la FSD selon la méthode de la *Federal Agency for Medicines and Health Products* (FAMHP – l'Agence de santé Belge) et selon la méthode du BfArM, l'agence allemande. A partir de cette présentation, l'ANSM a rédigé un document destiné à compléter le PtC (présentation à la réunion du HMPWG de novembre 2015 [Annexe V]). Les méthodes de calcul sont présentées ci-dessous. Les commentaires des Etats membres ont été présentés à la réunion d'avril 2016 [Annexe VII].

En premier lieu, il convient de choisir la valeur qui servira de référence (PDE, DJA, LHRD...) elle définit la quantité journalière acceptable ne présentant pas de toxicité.

Cette valeur permet de calculer la FSD dans le cadre d'une procédure d'enregistrement ; la FSD est calculée pour être applicable à l'ensemble de la population (y compris enfants, personnes âgées, femmes enceintes...). Si des données pertinentes de toxicité après administrations répétées sont disponibles, elles sont utilisées pour le calcul de la PDE selon le calcul indiqué ci-dessous [Fig. 12].

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Figure 12 : Calcul de la PDE (Permitted Daily Exposure) (4)

Dans le cas de substances également utilisées en alimentaire, il est possible de se baser sur des doses journalières pédiatriques (quand elles existent) ou des DJA pour les adultes, mais il faut les pondérer.

CAS D'UNE PREPARATION SOLIDE :

- METHODE A :

Elle consiste à utiliser l'administration maximale de 10 g comme cité dans le PtC (2) et à calculer la quantité de matière chimique contenue dans ces 10 g. Ensuite, cette valeur est divisée de 10 en 10 pour « mimer » les dilutions au 1/10^{ème}. Quand le seuil de toxicité est atteint, on considère que la dilution est suffisante pour que le risque de toxicité soit minimal pour tous les patients.

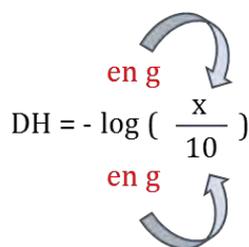
- METHODE B :

Elle se base sur l'utilisation des logarithmes. Cet outil mathématique permet de matérialiser le nombre de dilutions au 1/10^{ème} nécessaires pour que la toxicité soit inférieure à la valeur toxicologique de référence choisie.

La Belgique considère que l'expression au sein du log doit être exprimée sans unité. Cette information permet de répondre à la Question 1 (cf. 3.3.1) posée lors du meeting du HMPWG à Strasbourg.

Le seuil toxique peut parfois correspondre à un pourcentage de masse dans la matière première. Ce pourcentage permet de calculer une quantité totale limite d'HD là où « x » correspond à 100 % de matière première. Cette valeur « x » extrapolée à partir d'un pourcentage permet de calculer la FSD.

La formule obtenue par ce calcul est présentée ci-dessous :

$$DH = - \log \left(\frac{x}{10} \right)$$


CAS D'UNE PREPARATION LIQUIDE

- METHODE A :

Elle consiste à utiliser l'administration maximale de 10 mL comme cité dans le PtC. Dans une TM, les proportions sont une partie d'HD pour 10 parties de solvant.

Pour calculer la masse contenue dans cette partie d'HD, il faut se placer dans le pire des cas : celui où la TM est composée d'un minimum d'éthanol. En effet, la densité de l'eau (1.000) est supérieure à celle de l'éthanol (0.789). Si un extrait est à 100 % aqueux, on aura 1 L = 1 kg, soit 10 mL pour 1 g d'HD. A l'inverse, si la TM est composée à 100 % d'éthanol, on aura 1 L = 789 g, soit 10 mL pour 0,789 g d'HD.

Pour maximiser les risques (« le pire des cas »), la masse retenue pour 1 L de TM est de 1 kg (1 L = 1 kg), ce qui permet d'obtenir la masse d'HD dans la TM, soit 1 mL = 1 g, 1 g d'HD dans 10 mL de TM.

En fonction de la teneur en marqueur toxicologique, on considère cette quantité (1 g) ou une fraction de cette quantité (y % de 1g). Puis, des dilutions sont effectuées, jusqu'à la dernière dilution inférieure au seuil de toxicité déterminé (= x en g).

- METHODE B :

Comme indiqué dans la formule ci-contre, les unités s'annulent au sein du logarithme. Cela permet d'obtenir le nombre de dilutions nécessaires pour que la valeur « x » ne soit pas dépassée. Cette valeur est la même que celle utilisée pour la Méthode A.

$$DH = - \log \left(\frac{\overset{\text{en g}}{x}}{\underset{\text{en mL}}{10} \times \frac{\underset{\text{en g}}{1}}{\underset{\text{en mL}}{10}}} \right)$$

L'utilisation de la posologie en mL (10 mL) et de la teneur en HD dans la teinture mère permet de s'affranchir des unités. Cependant, cette méthode n'est valable que pour la méthode de préparation selon la Pharmacopée Française (méthode 1.1.10). Si on utilise les méthodes de fabrication de la Pharmacopée Allemande, il convient d'adapter la teneur en HD contenue dans les TM. Comme indiqué précédemment (cf. 3.3.3), il existe une différence de terme entre la Pharmacopée Allemande et la Pharmacopée Française.

C'est donc pour faciliter le calcul que l'on va artificiellement se placer à la dilution D1 (selon la méthode 1.1.8) qui correspond à la TM (selon la méthode 1.1.10) et ajouter « +1 » à la fin de l'expression logarithmique utilisée.

Cet artifice permet d'ajuster à la dilution D1 le calcul de la FSD et s'affranchir du problème des teneurs variables de matière première dans les TM en fonction des méthodes utilisées [cf. Fig.10].

L'utilisation des posologies (10 g et 10 mL) est aussi un artifice qui permet de se « débarrasser » des unités dans le logarithme. Cet artifice n'est pas utilisable lors du calcul de FSD pour les poudres. En effet, dans ce cas, le facteur 10 ne peut être annulé (quantité en grammes et non en millilitres).

3.5 REPONSES DES ETATS MEMBRES - NOVEMBRE 2015

Les réponses apportées par les Etats membres sont peu complètes et n'éclairent malheureusement pas totalement la compréhension du PtC [Annexe III].

Le document qui avait été fourni par la Belgique au moment de la soumission des questions est un document beaucoup plus explicatif et complet pour la compréhension des calculs de FSD et du choix des données.

Mais certaines questions (comme la question 3) méritent d'être discutées de vive voix, pour comprendre le point de vue de certains états membres.

En reprenant le document pas à pas, les commentaires généraux font état d'un souhait de la Suède et du Royaume-Uni de la clarification du PtC de 2007.

QUESTION 1 :

Cette question portait sur l'unité utilisée au sein de l'expression « $n = -\log(x)$ »

La Belgique, conformément au document fourni en Mai 2015, répond que « x » doit être exprimé sans unité ; l'Italie est du même avis. L'Allemagne se réfère au document fourni par la Belgique en Mai 2015 mais répond que « x » doit être exprimé avec une dimension massique. Il est possible qu'une incompréhension de la question soit présente dans ce cas.

La Suède et le Royaume-Uni répondent que cette valeur « x » est une concentration sans pour autant donner l'unité métrique qu'il faut utiliser, ne répondant pas à la question sous-jacente initiale : que faire des 10 mL ou 10 g prérequis pour l'évaluation ?

Dans ses réponses à la question 1, le Royaume-Uni fait part d'une autre question vis-à-vis des tableaux : Existe-t-il différentes FSD en fonction de la voie d'administration ?

C'est en effet le cas si le PtC n'est pas modifié en l'état actuel, car celui-ci tient compte du taux d'imprégnation des formes galéniques, alors que la France souhaite pour ses évaluations considérer la forme la plus concentrée : la solution buvable. Cette question du Royaume-Uni permet d'ouvrir à nouveau le débat sur les FSD associées aux différentes formes galéniques.

QUESTION 2 :

Cette question portait sur le TTC. En effet selon PtC de 2007, lors de l'utilisation du TTC, la FSD doit être de 9DH.

Pour la Belgique et l'Allemagne, l'utilisation du TTC conduit à une valeur de $n = 8$; pour la Belgique, $n = 7$ DH soit 4CH ; donc pour simplifier l'utilisation du TTC, on prend par équivalence 8DH (et non 7). L'Allemagne quant à elle trouve directement la valeur de 8DH en appliquant un facteur d'ajustement de 10 à la valeur du TTC de $0,15 \mu\text{g/j}$; ce TTC est donc applicable aux préparations solides. L'Allemagne propose aussi d'ajuster l'utilisation du TTC pour les solutions

avec un facteur d'ajustement tenant compte de la teneur du composé toxique dans la drogue végétale.

Pour le Royaume-Uni, l'utilisation du TTC conduit à une valeur de $n = 9$. Cependant il semble y avoir une erreur car le raisonnement se base sur le même que celui de la Belgique, mais n'aboutit pas au même résultat.

QUESTION 3 :

Cette question était à propos de l'ajustement des FSD en fonction des formes galéniques ; elle rejoint la question posée par le Royaume-Uni à l'occasion de la question 1.

Pour la Suède, la Belgique et l'Allemagne, la réponse est « non », strictement pour la Suède et l'Allemagne, mais pour la Belgique : on peut considérer que pour une FSD accordée à 8DH, l'imprégnation de granules (imprégnées à 1%) à 6DH est possible. Cela permet à la France de relancer dans de prochain meeting le débat sur l'allergie (*Cf.* partie 3.3.3 – Allergie-).

Pour le Royaume-Uni, la réponse est « oui » sur la même réflexion conduite par la Belgique.

QUESTIONS 4 ET 5:

Ces questions portaient sur le tableau 2 du PtC de 2007.

Il semble assez difficile actuellement d'obtenir des réponses claires sur ce tableau. En effet, les réponses apportées ne sont pas satisfaisantes. Il est probable que la question soit initialement mal posée car la compréhension du tableau 2 est relativement difficile sans aucune expérience dans l'utilisation des différentes méthodes de fabrication des TM. En effet, pour les formules dans lesquelles la France possède peu d'expérience, son expertise est limitée. Pourtant ce PtC devrait permettre aux évaluateurs de pouvoir réaliser leur avis scientifique conformément aux demandes de l'Europe.

Au vue des réponses fournies par les Etats Membres à l'occasion de la clarification du PtC de 2007, il a été choisi de réviser l'ensemble du document dans les prochains travaux réalisés par le HMPWG.

3.6 STRUCTURE DU MODULE 4 POUR UN MEDICAMENT OU UNE SOUCHE HOMEOPATHIQUE

Au fil de ces interrogations et informations, il apparaît nécessaire de préciser les prérequis pour les demandes d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché. Pour les produits homéopathiques, les dossiers de demande d'enregistrement et d'AMM sont, comme tous médicaments, soumis au format « CTD » (*Common Technical Document*).

C'est pourquoi la France s'est engagée à rédiger un module 4 type, partie non clinique du CTD (présentation à la réunion du HMPWG de novembre 2015 [Annexe IV] et commentaires des Etats membres présentés à la réunion d'avril 2016 [Annexe VI]). La rédaction de recommandations par l'ANSM, en collaboration avec les autres Etats membres, permet de guider les laboratoires dans la composition des dossiers et d'indiquer quelles sont les exigences des agences réglementaires européennes pour l'évaluation non clinique des produits homéopathiques.

De telles recommandations permettent un gain de temps dans l'évaluation des dossiers et diminueraient les requêtes complémentaires des autorités sanitaires aux laboratoires demandeurs d'AMM ou d'enregistrements.

Avant toute chose, la bibliographie transmise doit être pertinente et concernée les parties de la plante ou de l'animal qui constituent la souche, c'est-à-dire des extraits hydro-alcooliques pour que les constituants étudiés soient ceux présents dans la TM. De plus, cette TM doit être caractérisée le plus précisément possible, la présence de certains types de composants permet d'orienter un évaluateur expérimenté sur les risques potentiels de la TM.

L'évaluation non clinique est réalisée non seulement sur la totalité de la toxicité de la TM, mais aussi sur les familles chimiques et substances qui la composent. Il faut à la fois tenir compte de la toxicité individuelle des composants chimiques mais aussi des toxicités cumulées de certains composés.

Plus les données bibliographiques sont critiquables, plus l'utilisation de facteurs de sécurité supplémentaires est justifiée.

A l'inverse, plus elles seront abondantes et pertinentes pour les substances qui composent la souche, plus le profil toxicologique sera clairement établi.

Il est aussi possible de transmettre des données relatives à des plantes/espèces différentes de celle dont est issue la souche. Cependant, la composition doit être qualitativement et quantitativement similaire à celle de la souche, et la comparabilité des deux plantes/espèces doit être indiquée dans le dossier.

Si aucune donnée de génotoxicité n'est fournie, ou si les données transmises sont équivoques, l'approche TTC (dilution minimale de 4CH) sera utilisée. Contrairement aux médicaments à base

de plantes, le TTC est ici de 0,15 µg/jour et non de 1,5 µg/jour ; c'est la même valeur que celle utilisée en alimentaire. En effet, comme le bénéfice d'un médicament homéopathique n'est jamais prouvé par des essais cliniques, ce dernier ne doit présenter aucun risque pour les patients.

L'utilisation du TTC de 0,15 µg/jour [Kroes R. *et al.*, 2004] suscite beaucoup de commentaires de la part des laboratoires, qui souhaiteraient, entre autres, que le TTC soit adapté au poids du patient comme indiqué dans l'avis scientifique de l'*European Food Safety Authority* (EFSA) en 2012. En effet, l'EFSA répartit les composants en fonction de la classification de Cramer, tenant compte de leur structure chimique (alerte génotoxique ou non ; organophosphate ou carbamate...). Dans la classification de Cramer [Cramer G.M. *et al.*, 1978], il faut tenir compte des caractéristiques moléculaires présentes dans la substance d'intérêt. Cette classification permet d'orienter la recherche du potentiel toxique en fonction d'autres molécules déjà connues comme ayant des effets toxiques sur le génome. On tient compte de la structure chimique et être attentif à des points particuliers lors de l'évaluation non clinique. Cette classification permet aussi lors de « screening haut débit » ((Q)SAR toolbox, Toxtree) d'investiguer rapidement le potentiel toxique d'une molécule [Bhatia S *et al.*, 2015] ayant de possibles applications thérapeutiques.

Cependant, cet avis place à part les enfants de moins de 6 mois du fait de l'immaturation de leurs voies métaboliques et de leurs voies d'excrétion.

En conséquence, les médicaments homéopathiques soumis à un enregistrement pouvant être destinés à toutes les populations, il n'est pas justifié d'évaluer individuellement chaque population en fonction de son poids.

Ainsi la structure du module 4 proposée à la réunion du HMPWG de novembre 2015 est la suivante [Annexe III] :

1 Profil du produit

Si c'est une souche, on doit avoir un détail de la composition de la TM, du calcul de FSD, et des données bibliographiques sur lesquelles s'appuie le calcul de FSD.

Si c'est un médicament, on doit connaître les différentes souches qui composent la spécialité homéopathique, les dilutions demandées, la justification du choix de ces dilutions, la posologie journalière, la durée de traitement, la population cible, la voie d'administration, l'indication.

2 Pharmacologie

Les effets pharmacologiques connus doivent être renseignés, surtout quand la plante est à l'origine de médicaments allopathiques. Ces effets pharmacologiques sont thérapeutiques ou non.

De même, les usages habituels du produit considéré doivent être cités.

3 Pharmacocinétique

Quand il est connu, c'est le devenir dans l'organisme du produit ou de ces composants.

4 Toxicologie

Les données renseignées doivent contenir des informations sur la toxicité après administration unique, après administrations répétées, la reprotoxicité, la génotoxicité et la tolérance locale pour les formes cutanées.

Les études de cancérogénèse doivent être conformes aux conventions ICH ; des études d'une durée inférieure à 18 mois chez la souris ou à 24 mois chez le rat ne permettent pas d'écartier un risque cancérogène.

5 Calcul de la FSD et de la marge de sécurité

Conformément au document publié par le HMPWG en novembre 2015, le calcul de la FSD est intégré au module 4, ainsi que le calcul de la marge de sécurité.

3.7 GESTION DES RISQUES EN AMONT

3.7.1 Cas des alertes

Comme précédemment expliqué dans la partie 2.2, les médicaments à base de plantes ne sont pas soumis à la totalité de la procédure d'AMM classique, notamment vis-à-vis des preuves cliniques d'efficacité. Dans la plupart des cas, les médicaments à base de plantes ne sont pas considérés comme présentant un risque de par leur antériorité d'usage : ils sont le plus souvent commercialisés depuis des décennies.

Il est donc considéré que les effets toxiques majeurs, outre la cancérogénèse, la génotoxicité et la reprotoxicité ont déjà pu être observés et renseignés par la pharmacovigilance.

Cependant, les risques ne peuvent pas être exclus et peuvent émerger par association avec d'autres produits, ou par une qualité pharmaceutique variable. Ainsi, le HMPC publie des lignes directrices multidisciplinaires [Fig.13] pour pallier à ces problèmes de sécurité, par exemple pour certains types de constituants (thuyones, furocoumarines...) ou familles de plantes (cimicifugae).



Figure 13 : Capture d'écran depuis le site de l'EMA le 06/07/2016, section Herbal drug

L'existence des risques potentiels associés aux médicaments à base de plantes justifie d'évaluer, chacun de ces composés et ces produits étant retrouvés en homéopathie, d'essayer de leur attribuer une FSD.

Comme exemple, le HMPC a émis un avis sur l'acide aristolochique contenu dans les espèces d'*Aristolochia*. Lors de la réalisation des PtC en 2007, l'acide aristolochique et les plantes qui en contiennent, ont été classés sous le même statut que les molécules fortement mutagènes ; les composants cités sont trop fortement toxiques pour que le TTC leur soit applicable.

En suivant l'avis du HMPC, le HMPWG a accordé dans le PtC de 2007 un statut particulier aux plantes contenant l'acide aristolochique et, comme pour les médicaments à base de plantes, n'autorise pas l'utilisation du TTC pour cette espèce chimique. L'évaluation est à réaliser au cas par cas par l'évaluateur.

Depuis 2007, une douzaine de lignes directrices multidisciplinaires ont été publiées par le HMPC.

Cette démarche pour la gestion du risque des substances contenues dans les plantes devraient faire l'objet d'un document complétant le PtC. La discussion au sein du HMPWG a déjà été initiée par la France pour les souches *Kalium bichromicum* et *Chelidonium majus*.

3.7.2 Exemple : les Alcaloïdes pyrrolizidiniques (PAs)

En 2014, le HMPC a publié une ligne directrice sur les alcaloïdes pyrrolizidiniques (PAs) et leur présence dans les médicaments à base de plantes (23). Ces molécules sont le plus souvent des contaminants alimentaires qui peuvent se retrouver directement dans les végétaux mais aussi dans le lait [COT, 2006], le miel [Kempf M *et al.*, 2010 et Edgar JA *et al.*, 2011] et les viandes.

La toxicité de ces alcaloïdes est bien connue : ils sont inscrits sur la liste de 1992 du « *Herbal drug with serious risk* » [Commission of the European Communities, 1992].

Les PAs sont contenus dans des plantes telles que *Borago officinalis* L., *Cynoglossum officinale* L., *Petasites hybridus* L., *Tussilago farfara* L. et les espèces de *Senecio* et *Symphytum*.

La plupart de ces espèces ne sont plus utilisées dans les médicaments à base de plantes, ni dans les produits homéopathiques en France.

Cependant dans le cas où ces PAs seraient caractérisés dans des souches autres que celles mentionnés précédemment, il est nécessaire de réaliser une évaluation non clinique de ces composés conforme à la réglementation utilisée actuellement en homéopathie.

Cette évaluation est aussi requise dans le cadre d'une harmonisation de décision demandée par le HMPWG au vue des documents existant pour les médicaments à base de plantes.

- Structure chimique des PAs :

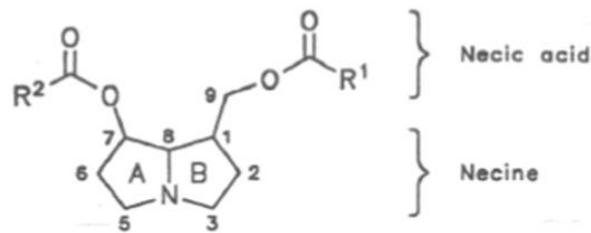


Figure 14 : Structure générale des PAs [Roeder, 2000]

Ce sont des dérivés d'amino-alcool bi cyclique [Fig. 14]. Pour être toxique, il faudra une structure spécifique des PAs :

- Une double liaison en position 1,2
- Un hydroxyméthyl sur le carbone C1, associé à un groupe hydroxyle en C7
- L'estérification du premier groupe hydroxyle par un acide carbonique, ou bicarbonique à au moins 5 atomes de carbone.

Les PAs ne sont pas réactifs par eux-mêmes, ils nécessitent une bioactivation [Fig. 15].

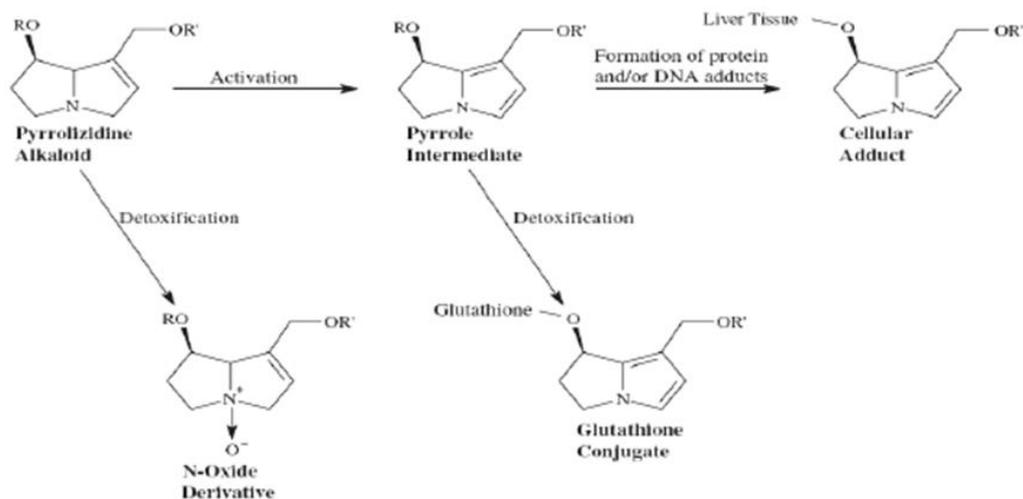


Figure 15 : Bioactivation des PAs [Barceloux, 2008]

- Type de toxicité :

Comme vu précédemment, elle est due au PAs insaturés ; l'organe cible est le foie car il est le lieu de la bioactivation.

Les signes toxiques sont des troubles veino-occlusifs aigus : nécrose centrolobulaire des hépatocytes, associée à une hépatomégalie et à une ascite. Ces lésions peuvent conduire au décès du patient.

Il est aussi décrit des événements veino-occlusifs subaigus avec une symptomatologie peu spécifique mais associée à une hépatomégalie persistante qui peut bien souvent conduire à une cirrhose. Cette cirrhose fait suite à l'occlusion des petites veines hépatiques associée à une

hypertrophie de la média de l'endothélium, entraînant une baisse du flux sanguin conduisant à une mort tissulaire locale qui provoque la fibrose elle-même amenant à la cirrhose [Prakash *et al.*, 1999].

La symptomatologie hépatique peut s'observer à distance de l'exposition, et une exposition unique suffit à provoquer des troubles hépatiques chroniques de type cirrhose.

Des données épidémiologiques ont été recueillies chez l'homme et permettent de réaliser la figure ci-dessous.

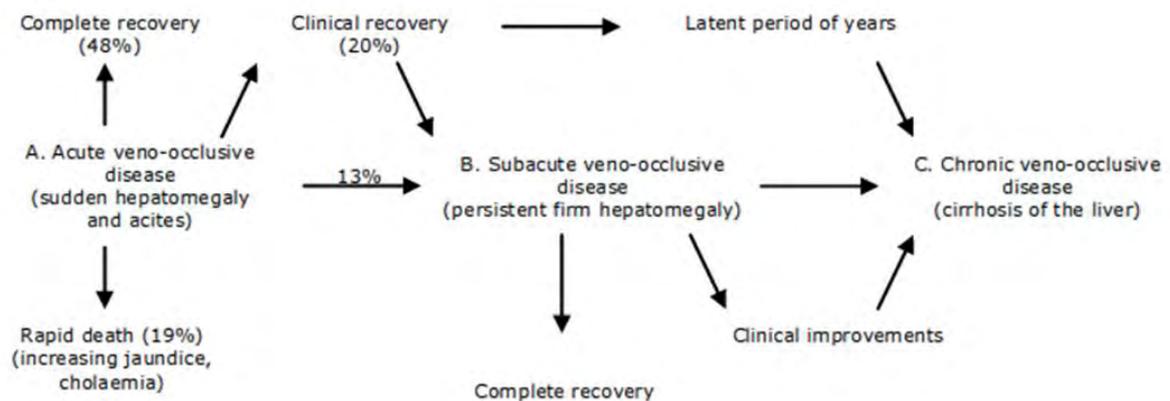


Figure 16 : conséquences clinique de troubles veino-occlusifs au niveau hépatique. Les événements B et C peuvent apparaître sans prodromes [Stuart et Bras, 1957]

Une toxicité pulmonaire est aussi observée chez l'animal ; elle serait la conséquence de la toxicité vasculaire des PAs.

Certains alcaloïdes pyrrolizidiniques comme la dehydroheliotridine sont cancérigènes.

Dans les études, les PAs sont tératogènes chez le rat.

Les PAs passent la barrière placentaire et ils sont aussi retrouvés dans le lait maternel, rendant possible l'exposition des fœtus et des nouveau-nés.

- Paramètres choisis pour le calcul de la FSD

La valeur d'exposition chez l'homme, calculée par le HMPC pour 14 jours de traitement, est de **0,35 µg/j** pour une personne de 50 kg. Par avance, on ne peut pas connaître la teneur en PAs dans l'HD. Il faut donc se placer dans le pire des cas, c'est-à-dire à 100% de teneur en PAs dans l'HD. Pour le calcul de la FSD pour les PAs, on se place dans le cas d'une solution, avec une TM réalisée selon la méthode française à 1/10^{ème} d'HD et une posologie de 10 mL.

En appliquant un facteur 10 (durée de traitement) et un facteur 10 supplémentaire pour étendre la valeur à l'ensemble de la population, on obtient un FSD de 9DH selon le calcul ci-dessous.

$$-\log \left(\frac{0,35 \times 10^{-6}}{\frac{1}{10} \times 10 \times 10 \times 10} \right) = 8,45 \rightarrow 9DH$$

en g → 0,35 x 10⁻⁶
 en g → 1 / 10
 en mL → 10
 en mL → 10
 Facteur d'ajustement → 10 x 10

Pour avoir une évaluation plus complète, on se base aussi sur une valeur rapportée chez la femme enceinte. Avec une dose de **20 µg/jour** [Raenack *et al.*, 2003], il est décrit des événements veino-occlusif chez le fœtus ; une FSD de 8DH est obtenue dans ce cas.

L'utilisation de deux valeurs permet de s'assurer que la FSD n'est pas obtenue avec une unique étude ; ainsi des biais sont évités lors de l'évaluation.

L'utilisation d'une FSD de 9DH pour les PAs couvre l'ensemble des risques chez le patient, femmes enceintes incluses.

Ces valeurs sont concordantes avec celles présentées par le HMPWG en 2011 (document interne non publié) et la FSD finalement retenue pour les produits contenant des PAs est de 9DH lors de la réunion du HMPWG en Avril 2016.

Suite aux travaux réalisés sur les plantes contenant des PAs par le HMPC, un document sur la contamination de plantes ne contenant normalement pas de PAs a été réalisé par le HMPC (24).

CONCLUSION

Alors que les lignes directrices pour l'évaluation non clinique des médicaments à base de plantes sont relativement nombreuses, seule existe pour les produits homéopathiques d'origine végétale, chimique et minérale, une ligne directrice « Point to Consider » (PtC) ancienne et imprécise.

Or, ces deux types de médicaments ont le plus souvent la même origine, les plantes.

De plus, les teintures mères homéopathiques (non diluées) pourraient être considérées, d'un point de vue non clinique et pharmaceutique, comme des médicaments à base de plantes, d'autant que leur usage homéopathique clinique n'est souvent pas justifié.

Au cours du stage en évaluation non clinique réalisé pendant 6 mois au sein de la DP5 (département homéopathie, médicaments à base de plante et préparations hospitalières) à l'ANSM, j'ai rédigé, sous le tutorat de ma responsable de stage, de nombreux documents.

Dans un premier temps, j'ai proposé une nouvelle version des tableaux du PtC d'origine végétale, minérale et chimique et rédigé un « question/réponse » soumis aux états membres européens. Initialement, un document complémentaire à ce PtC devait être proposé à la suite de ces échanges.

Cependant le PtC pour les produits d'origine biologique ayant récemment été révisé (adoption par le HMPWG en avril 2016), et les réponses peu suffisantes fournies sur le PtC d'origine végétale, minérale et chimique a amené le HMPWG à considérer une révision complète de ce PtC.

J'ai aussi rédigé le module 4 (partie non clinique) des dossiers des produits homéopathiques. Il se base sur les prérequis non cliniques pour les médicaments à base de plantes qui ont été adaptés aux produits homéopathiques.

Ce document sera publié sur le site internet de l'ANSM pour information aux laboratoires demandeurs. Il est actuellement discuté au sein du groupe européen HMPWG afin d'harmoniser les demandes des agences européennes aux laboratoires, et l'évaluation non clinique des dossiers.

Le but est de mettre en place des procédures européennes en reconnaissance mutuelle, comme pour les médicaments allopathiques. Actuellement, une première procédure de reconnaissance mutuelle en homéopathie (France rapporteur) est en cours d'évaluation.

Par ailleurs, un document détaillant le calcul de la FSD, complétant le « *Point to Consider* » est lui aussi en discussion au HMPWG. Ce travail a pour but d'harmoniser non seulement la méthode

de calcul mais aussi les résultats obtenus, afin d'établir une liste européenne de FSD pour chaque souche.

Comme application de ces nouveaux documents, nous avons choisi les alcaloïdes pyrrolizidiniques, présentant une problématique commune aux médicaments à base de plantes et aux produits homéopathiques (toxicité importante et actuellement problème de contamination des plantes qui ne contiennent pas ce type d'alcaloïdes).

L'application de ces nouveaux documents aura permis l'établissement d'une FSD pour ces composés qui sera prochainement en application dans toute l'Europe (actuellement en consultation publique avant adoption – Novembre 2016).

Après une mise en situation indispensable (évaluation scientifique non clinique des dossiers de produits homéopathiques), mon implication sur ces documents européens m'aura permis d'approcher le travail réalisé par une institution publique dans le domaine de la réglementation non clinique. Ce travail enrichissant sur le plan personnel permettra je l'espère une meilleure harmonisation européenne des données non cliniques en homéopathie.

BIBLIOGRAPHIE

Barceloux DG. **Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals.** Editions : *John Wiley & Sons*, Jan 2008

Bhatia S., Schultz T., Roberts D., Shen J, Kromidas L., Marie Api A. **Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and Expert Judgment.** *Regul Toxicol Pharmacol*, Feb 2015, **71**(1) : 52-62.

Benameur L., Auffan M., Cassien M., Liu W., Culcasi M., Rahmouni H., Stocker P., Tassistro V, Bottero JY., Rose J., Botta A., Pietri S. **DNA damage and oxidative stress induced by CeO₂ nanoparticles in human dermal fibroblasts: Evidence of a clastogenic effect as a mechanism of genotoxicity.** *Nanotoxicology*, Oct 2015; **9**(6): 696-705.

Boltman-Binkowski H. **A systematic review: Are herbal and homeopathic remedies used during pregnancy safe?** *Curationis*, 2016; **39** (1) e 1-8.

Buchholzer ML, Werner C, Knoess W. **Current concepts on integrative safety assessment of active substances of botanical, mineral or chemical origin in homeopathic medicinal products within the European regulatory framework.** *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2014; **68** :193-200.

Commission of the European Communities. **Herbal drugs with serious risks. Listing of herbs and herbal derivatives withdrawn for safety reason**, 26 Oct 1992, Brussels; **Annex 2.**

COT. **Statement on Pyrrolizidine alkaloids in Food.** *Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and environment*; Juin 2006; **statement.**

Cramer G.M., Ford R.A. and Hall R.L. **Estimation of toxic hazard –a decision-tree approach.** *Food and Cosmetic Toxicology*, 1978, **16** : 255-276.

Edgar JA, Colegate SM, Boppré M, Molyneux RJ. **Pyrrolizidines alkaloids in food: a spectrum of potential health consequences.** *Food Additives & Contaminants : Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2011; **28**(3): 308-324.

Frawley J, Sibbritt D, Broom A, Gallois C, Steel A, Adams J. **Women's attitudes towards the use of complementary and alternative medicine products during pregnancy.** *J Obstet Gynaecol.* 2016; **36** (4) : 462-7.

Frenkel M. **Is There a Role for Homeopathy in Cancer Care? Questions and Challenges.** *Current Oncology Report : Topical Collection on Integrative Car.*, Septembre 2015; **17**(9):467.

Haftek M. **Epidermal barrier disorders and corneodesmosome defects.** *Cell Tissue Res*, 2015; **360**: 483–490.

Hanahan D., Weinbeirg RA. **Hallmarks of cancer : the next generation.** *Cell*, 2011; **144**(5): 646-74.

Hassold TJ., Jacobs P. **Trisomy in man.** *Annu Rev Genet*, 1984; **18**, 69-97.

Italia S, Brand H, Heinrich J, Berdel D, von Berg A, Wolfenstetter SB. **Utilization of complementary and alternative medicine (CAM) among children from a German birth cohort (GINIplus): patterns, costs, and trends of use.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015; **15**:49.

Jong MC, Buskin SL, Ilyenko L, Kholodova I, Burkart J, Weber S, Keller T, Klement P. **Effectiveness, safety and tolerability of a complex homeopathic medicinal product in the prevention of recurrent acute upper respiratory tract infections in children: a multicenter, open, comparative, randomized, controlled clinical trial.** *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2016; **11**:19.

Kempf M, Heil S, Haßlauer I, Schmidt L, von der Ohe K, Theuring C, Reinhard A, Schreier P, Beuerle T. **Pyrrolizidines alkaloids in pollen and pollen products.** *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010; **54**: 292-300.

Kortenkamp A. **Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment.** *Current Opinion in Pharmacology*, 2014; **19**: 105-111.

Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M, Kleiner J., Mangelsdorf, Piersma A, Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vos J.G, Würtzen G. **Structure-based threshold of toxicological concern (TTC): guidance for application to substance present at low level in diet.** *Food and Chemical Toxicology*, 2004; **42** : 65-83.

Monographie 0765 : Extraits, 2008. *Pharmacopée Européenne 8.0* ; 04/2008 ; **0765**.

Monographie 1038 : Préparations Homéopathiques, 2015. *Pharmacopée Européenne 8.0*, 01/2015; **1038**.

Monographie 2029 : Teintures mères pour préparation homéopathiques, 2014. *Pharmacopée Européenne 8.0* ; 04/2014; **2029**.

Monographie 2371 : Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration, 2011. *Pharmacopée Européenne 8.0*, 01/2011; **2371**, corrigé 7.2.

Prakash AS, Pereira TN, Reilly PE, Seawright AA. **Pyrrolizidine alkaloids in human diet. Mutation.** *Research*, 1999; **443**(1-2): 53-67.

Rasenack R, Müller C, Kleinschmidt M, Rasenack J, Wiedenfeld H. **Veno-occlusive disease in a fetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin.** *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2003; **18**(4): 223-225

Roeder E. **Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids.** *Pharmazie*, 2000; **55**(10): 711-726.

Stuart KL, Bras G. **Veno-occlusive disease of the liver.** *Quarterly Journal of Medicine, New Series XXVI*, 1957; **103**: 291-315.

Stub T, Kristoffersen AE, Alræk T, Musial F, Steinsbekk A. **Risk in homeopathy: Classification of adverse events and homeopathic aggravations-A cross sectional study among Norwegian homeopath patients.** *Complement Ther Med*, 2015 ; **23**(4):535-43.

INDEXATION DES SITES INTERNETS

(1) Ipsos, <http://www.ipsos.fr/> . **L'homéopathie fait de plus en plus d'adeptes**, *Ipsos Public Affairs, Département santé*, 23 Fev 2012.

<http://www.ipsos.fr/comprendre-et-maitriser-son-marche/2012-02-23-l-homeopathie-fait-plus-en-plus-d-adeptes>

(2) HMA Head of Medicinal Agency - HMPWG Homeopathic medicinal product working group, <http://www.hma.eu/hmpwg.html?&L=0> . **Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin.** HMPWG, July 2007.

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2007_07_biological_safety_bmco.pdf

(3) HMA Head of Medicinal Agency - HMPWG Homeopathic medicinal product working group, <http://www.hma.eu/hmpwg.html?&L=0> . **Points to consider on safety of homeopathic medicinal products from biological origin.** HMPWG, April 2016.

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2016_05_HMPWG_PtC_Biological.pdf

(4) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **Q3C**, Impurities: Guideline for residual solvents. *ICH Expert Working Group*, Fev 2011.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf

(5) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **Q3D**, Impurities: Guideline for elemental impurities. *ICH Expert Working Group*, Dec 2014.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf

(6) Committee on Herbal Medicinal Products. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorization (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration. *Scientific guideline* - EMEA/HMPC/32116/2005

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003576.pdf

(7) Committee on Herbal Medicinal Products. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Guideline on the assessment of genotoxic constituents in herbal substances/preparations.

Scientific guideline - EMEA/HMPC/107079/2007.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003569.pdf

(8) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S1A**, Guideline on the need for Carcinogenicity studies of Pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Nov 1995.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1A/Step4/S1A_Guideline.pdf

(9) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S1B**, Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Juin 1997.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1B/Step4/S1B_Guideline.pdf

(10) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S1C (R2)**, Dose selection for Carcinogenicity studies of Pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Mar 2008.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S1C_R2/Step4/S1C_R2_Guideline.pdf

(11) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S2 (R1)**, Guidance on Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for Human use. *ICH Expert Working Group*, Nov 2011.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_R1/Step4/S2R1_Step4.pdf

(12) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S3A**, Note for guidance on Toxicokinetics: the assessments of systemic exposure in toxicity studies. *ICH Expert Working Group*, Oct 1994.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A_Guideline.pdf

(13) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S3B**, Guidance for repeated dose tissue distribution studies. *ICH Expert Working Group*, Oct 1994.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B_Guideline.pdf

(14) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S4**, Duration of chronic toxicity testing in animals (Rodent and non-rodent toxicity testing). *ICH Expert Working Group*, Sept 1998.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S4/Step4/S4_Guideline.pdf

(15) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S5**, Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility. *ICH Expert Working Group*, Nov 2000.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf

(16) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S6 (R1)**, Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Juin 2011.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf

(17) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S7A**, Safety pharmacology studies for Human pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Nov 2000.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf

(18) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S7B**, The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by Human pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Mai 2005.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf

(19) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S8**, Immunotoxicity studies for Human pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Sept 2006.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S8/Step4/S8_Guideline.pdf

(20) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S9**, Nonclinical evaluation for Ancancer pharmaceuticals. *ICH Expert Working Group*, Oct 2009.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf

(21) ICH, <http://www.ich.org/home.html> . **S10**, Photosafety evaluation of pharmaceuticals, *ICH Expert Working Group*, Nov 2013.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S10/S10_Step4.pdf

(22) HMA Head of Medicinal Agency - HMPWG Homeopathic medicinal product working group, <http://www.hma.eu/hmpwg.html?&L=0> . **20th meeting of the Homeopathic Medicinal Product Working Group 2014, 4-5 December, Rome, ITALY -PUBLIC REPORT-**. HMPWG, 2015.

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2014_12_HMPWG_Rome.pdf

(23) Committee on Herbal Medicinal Products. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. **Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)**

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/12/WC500179559.pdf

(24) Committee on Herbal Medicinal Products. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. **Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids**

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/06/WC500208195.pdf

LISTE DES ANNEXES

- I. Point to Consider on non-clinical safety of Homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin.
- II. Document français pour la réunion du HMPWG de mai 2015.
- III. Réponses européennes pour la réunion du HMPWG de Novembre 2015.
- IV. Module 4 présenté à la réunion du HMPWG de novembre 2015.
- V. Méthodes de calcul de la FSD présentées à la réunion du HMPWG de - novembre 2015.
- VI. Commentaires et réponses des Etats membres pour la structure du Module 4 à la réunion du HMPWG en avril 2016.
- VII. Commentaires et réponses des Etats membres pour le calcul de la FSD à la réunion du HMPWG en avril 2016.

- I. Point to Consider on non-clinical safety of Homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin

HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCT WORKING GROUP
(HMPWG)

POINTS TO CONSIDER ON NON-CLINICAL SAFETY OF HOMEOPATHIC
MEDICINAL PRODUCTS OF BOTANICAL, MINERAL AND CHEMICAL
ORIGIN

DISCUSSION IN THE HMPWG	April 2002 - November 2005
FIRST COMMENTS OF THE INDUSTRY	October 2005
DISCUSSION IN THE WG HMPWG	December 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2006
DEADLINE FOR COMMENTS	31 March 2006
DISCUSSION IN THE HMPWG	June 2006
ADOPTION FOR TRANSMISSION TO HMA	June 2006
DEADLINE FOR COMMENTS	15 January 2007
ADOPTION FOR TRANSMISSION TO HMA	March 2007
ADOPTION BY HMA	July 2007

1 Introduction

Homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin must be regulated according to the same non-clinical principles that are applied to other medicinal products. Specifically homeopathic medicinal products must demonstrate adequate safety.

A non-clinical assessment strategy should take the different origins of homeopathic medicinal products into account and refer to the relevant European guidelines.

This point to consider applies to homeopathic medicinal products as stated in the Directive 2001/83/EC as amended.

2 Scope

This point to consider describes a general framework and practical approach on how to deal with the non-clinical assessment of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin.

Firstly, the criteria for establishing a first safe dilution of a given homeopathic medicinal product of botanical, mineral and chemical origin are presented.

Secondly, recommendations on the requirements for non-clinical assessment (Module 4) for homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin are formulated.

3 Criteria for establishment of first safe dilution

3.1 General remarks

The criteria for the establishment of a first safe dilution are defined in a decision-tree (see Annex 1). These are subject to updating according to the state-of-the-art of scientific knowledge. This approach enables the establishment of a first safe dilution for a homeopathic medicinal product of botanical, mineral and chemical origin. Ultimately, a validated list of first safe dilutions of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin can be compiled.

Homeopathic stocks are different in their degree of analytical qualification. While chemical stocks are analytically qualified, the degree of analytical qualification of botanical preparations is dependent upon the type of preparation, as is described in the Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (CPMP/QWP/2819/00), in the European Pharmacopoeia or, in the absence thereof, by the pharmacopoeias currently used officially in the Member States. Furthermore, for botanical, mineral or chemical substances that are also used in food, the assessment of the safety should consider the fact that they are allowed as food or as a constituent of food and should refer to the existing data of the food and food supplements area¹.

The establishment of a first safe dilution for homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin marks the threshold for the submission of a detailed non-clinical safety assessment (Module 4).

¹ Regulation 178/2002/EC modified by 1642/2003/EC and all related directives Food supplements 2002/46/EC

For homeopathic medicinal products for which neither analytical (chemical or phytochemical) nor toxicological data are available, a justification for a given dilution will be provided within a module 4 on the basis of existing data.

3.2 Background information on TTC principle

For genotoxic homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin and under the conditions as defined in Annex 1, the recommendations formulated in the Guideline on the Limits of Genotoxic impurities (CPMP/SWP/5199/02) are chiefly followed. However, the recommendations by Kroes *et al.* (2004²) with respect to the level of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) are applied and therefore a TTC of $0.15 \cdot 10^{-3}$ mg/day is defined.

According to the recommendations by Kroes *et al.* (2004) the following structural groups were excluded from the TTC approach: aflatoxins, nitroso- and azoxy-compounds, heavy metals, polyhalogenated dibenzodioxin, -dibenzofuran or -biphenyl. Additionally, *Aristolochia* species are excluded from the TTC approach for homeopathic medicinal products of botanical origin in compliance with the Position Paper on the Risks Associated with the Use of Herbal Products containing *Aristolochia* species (EMEA/HMPWP/23/00). The TTC approach is not applicable for these substances and consequently the non-clinical risk assessment should be performed on a case-by-case basis and should involve the submission of a module 4.

3.3 Background on PDE

For well-described non-genotoxic carcinogenic or teratogenic homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin, an estimate of daily human exposure at and below which there is a negligible risk to human health can be identified (Permitted Daily Exposure or PDE). Procedures for the derivation of PDE are considered in the Appendix 3 of the Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95). This approach requires the availability of adequate non-clinical data, which can be found in Peer-Reviewed Monographs (e.g. WHO, ECB).

3.4 Calculation of the first safe dilution

For the conversion of the PDE (mg/day), TTC (mg/day) or LHRD/100³ (mg/day, see Annex 1) to a first safe dilution, the worst case scenario should be adopted. This implies that the proposed dose of stock is present in 10 ml of oral solution or in 10 g of trituration. This concentration, expressed as a decimal dilution (DH = $-\log(\text{PDE}/\text{TTC}/\text{LHRD}:100)$) is taken as the reference for further calculations. The DH can be converted to other dilution types, including centesimal Hahnemannian (CH), Korsakovian (K) or fifty millesimal (LM) by taking into account the specific conversion factor for dilution (CF_{dilution}) as detailed in Table 1.

The PDE, TTC or LHRD/100, as referred to in Table 1, should be interpreted as a dose of stock. When considering a stock of botanical origin, the manufacturing method of the mother tincture and of 1DH (D1) should be taken into account by applying the specific conversion factor for the manufacturing method ($CF_{\text{manufacturing method}}$) as detailed in Table 2. $CF_{\text{manufacturing method}}$ is related to the equivalent quantity of dried plant in the mother tincture and/or in 1DH (D1) manufactured by the methods described in the European Pharmacopoeia.

² Kroes *et al.* 2004 "Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet" Food and chemical toxicology 42, 65-83.

³ For herbal medicinal products the LHRD as recommended in recognised EU monographs should be applied.

Table 1. Calculation of the First Safe Dilution and the Conversion Factor for Dilution (CF_{dilution}) taking into account the pharmaceutical forms and the type of dilution

FIRST SAFE DILUTION nDH n = log (concentration of PDE, LHRD/100 or TTC in 10ml solution or 10g trituration)*	CF _{dilution} for trituration or solution			CF _{dilution} for 1% impregnated pharmaceutical forms by a dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution (nDH)			CF _{dilution} for pharmaceutical forms containing 10% or less than 10% of a dilution or trituration quantitatively equivalent to the first safe dilution (nDH)		
	xDH	xCHK	xLM	xDH	xCHK	xLM	xDH	xCHK	xLM
n = even	x=n	x=n/2	x=(n-6)/5*	x=n-2	x=(n-2)/2	x=(n-8)/5*	x=n-1	x=n/2	x=(n-7)/5*
n = uneven	x=n	x=(n-1)/2	x=(n-6)/5*	x=n-2	x=(n-1)/2	x=(n-8)/5*	x=n-1	x=(n-1)/2	x=(n-7)/5*
In case of application of the TTC criteria, n=9	valid for <ul style="list-style-type: none"> oral preparations- liquid forms oral preparations- solid forms (triturations) 			valid for <ul style="list-style-type: none"> impregnated oral preparations & solid forms 			valid for <ul style="list-style-type: none"> cutaneous and transcutaneous preparations ear preparations eye preparations vaginal preparations rectal preparations 		

* round up to the higher whole number

DH: Decimal Hahnemannian (D, X), CH (C), Centesimal Hahnemannian, K: Korsakovian

Table 2. Calculation of Conversion Factor for Different Manufacturing Methods (CF_{manufacturing method})

Manufacturing method	CF _{manufacturing method} of mother tincture (MT) and D1 (1DH) (European pharmacopoeia) ⁴ calculated with reference to the dried plant material	
	Ratio raw material (stated in dried plant)/MT	Ratio raw material (stated in dried plant)/D1
Eur. Ph. method 4c (1/10)	1 part dried plant + 9 parts ethanol, equivalent to 1/10 part dried plant/part MT	1 part MT + 9 parts ethanol = 1/10 MT, equivalent to 1/100 part dried plant/part D1
Eur. Ph. method 4d (1/50)	1 part dried plant + 19 parts ethanol, equivalent to 1/20 part dried plant/part MT	1 part MT + 9 parts ethanol = 1/10 MT, equivalent to 1/200 part dried plant/part D1
Eur. Ph. method 1 1a	1 part expressed juice + 1 part ethanol = 1/2 part juice/part MT, equivalent to (100-T)/2T part dried plant/part MT	2 parts MT + 8 parts ethanol = 2/10 MT, equivalent to 2/10 * ((100-T)/2T) part dried plant/part D1
1b	1 part fresh plant latex + 2 parts ethanol = 1/3 part juice/part MT, equivalent to (100-T)/3T part dried plant/part MT	3 parts MT + 7 parts ethanol = 3/10 part MT/part D1, equivalent to 3/10 * ((100-T)/3T) part dried plant/part D1
Eur. Ph. method 2a,2b	1 part of fresh plant + (1*T/100) parts ethanol = (100/100+T) part fresh plant part MT, equivalent to [(100-T)/(100+T)] part dried plant/part MT	2 parts of MT + 8 parts ethanol = 2/10 MT, equivalent to 2/10 * [(100-T)/(100+T)] part dried plant/part D1
Eur. Ph. method 3a,3b	1 part of fresh plant + (2*1*T/100) parts ethanol = [100/(100+2T)] part fresh plant / part MT, equivalent to [(100-T)/(100+2T)] part dried plant/part MT	3 parts of MT + 7 parts ethanol = 3/10 MT, equivalent to 3/10 * [(100-T)/(100+2T)] part dried plant/part D1
Eur. Ph. method 4a,4b	1 part of dried plant + 10 parts ethanol = 1/11 part dried plant/part MT mentioned as D1	D1 equivalent to MT

T: loss on drying (%); D1: first decimal dilution (1DH)

Working by potencies for Eur. Ph. methods 1: the % of juice latex is equivalent to T

Note: CF_{manufacturing method} is only valid if the same part(s) of the plant and similar alcohol strength are used for the manufacturing of MT

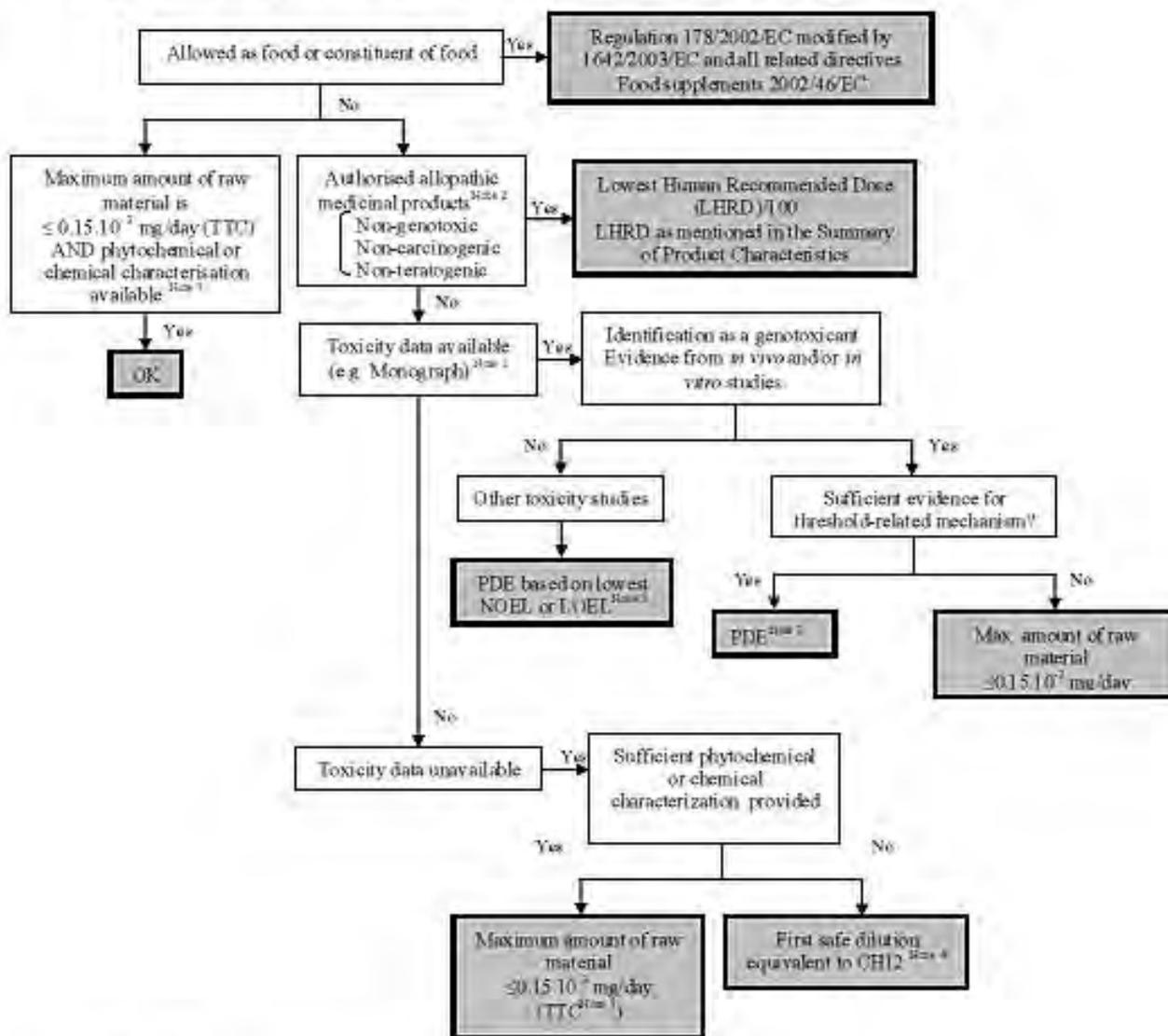
⁴ Methods of preparation of homeopathic stocks and potentisation Eur. Ph. 2371

4 Requirements for Non-Clinical Data Submission (Module 4)

For compounds at a final dilution equal to or higher than the one mentioned in the list of first safe dilutions, a reference to the list of first safe dilutions in Module 4 will suffice. However, the relevant guidelines should still apply for the excipient(s) used and the impurities or degradation products detected (e.g. CPMP/ICH/2737/99, CPMP/ICH/2738/99, CPMP/ICH/283/95).

For compounds at a final dilution lower than the one mentioned in the list of first safe dilutions and for compounds not included in the list of first safe dilutions, a detailed Module 4 should be compiled. This should be based upon the specificity of the raw material and taking into account the requirements detailed in the Annex 1 of the Directive 2001/83/EC as amended. Any missing data should be justified; e.g. justification must be given why demonstration of an acceptable level of safety can be supported although some studies are lacking.

ANNEX 1. Decision Tree on the Criteria for the establishment of a First Safe Dilution



Note 1

Excl. aflatoxins, nitroso- and azoxy-compounds, heavy metals, polyhalogenated dibenzodioxin, -dibenzofuran or -biphenyl. For herbal products, *Aristolochia* species are excluded.

Note 2

Including authorised and registered herbal medicinal products (2004/24/EC).

Note 3

PDE calculation according CPMP/ICH/283/95

Note 4

Or justify in a module 4 for lower dilutions

Abbreviations

C: Centesimal Hahnemannian dilution
CH: Centesimal Hahnemannian dilution
CF_{dilution}: conversion factor for dilution
CF_{manufacturing method}: conversion factor for manufacturing method
D: Decimal Hahnemannian dilution
DH: Decimal Hahnemannian dilution
D1: First decimal dilution (1 DH)
ECB: European chemicals bureau
Eur. Ph.: European pharmacopoeia
HMA: Heads of medicines agencies
HMPWG: Homeopathic medicinal products working group
K: Korsakovian dilution
LHRD: Lowest Human Recommended Dose
LM: fifty millesimal dilution
LOEL: Lowest Observable Effect Level
log: logarithm
MT: mother tincture
NOEL: No observable effect level
PDE: Permitted Daily Exposure
T: loss on drying (%);
TTC: Threshold of Toxicological Concern
WHO: World Health Organisation
X: Decimal Hahnemannian dilution

II. Document français pour la réunion du HMPWG de mai 2015

3.7.3 Proposal for Table1 of the Point to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin.

FSD		x DH	y CH	z LM	Valid for
CF _{Dilution} for trituration and solution	n = even	x = n	y = n/2	z = (n - 6)/5	●oral préparations - liquid forms and solid forms (trituration)
	n=enven		y = (n + 1)/2	z = (n - 6)/5	
CF _{Dilution} for 1% (log(1/100)=2) impregnated pharmaceutical form by a dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution	n = even	x = n - 2	y = (n - 2)/2	z = (n - 8)/5	●impregnated oral preparations and solid forms
	n=enven		y = ((n + 1) - 2)/2 y = (n - 1)/2	z = (n - 8)/5	
CF _{Dilution} for pharmaceutical forms containing 10% (log(10/100)=1) or less than 10% of a dilution or trituration quantitatively equivalent to the first safe dilution	n = even	x = n - 1	y = (n - 1)/2	z = (n - 7)/5	●cutaneous and transcutaneous ●ear preparations ●eye preparations ●vagina preparations ●rectal preparations
	n=enven		y = ((n - 1) + 1)/2 y = n/2	z = (n - 7)/5	

CF_{Dilution} = Conversion factor for Dilution ; DH = Decimal Hahnemannian ; CH = Centesimal Hahnemannian ; K = Korsakovian ; LM = fifty millesimal

correction (from France)

Question 1 on $n = -\log(x)$

Is « x » expressed in mass, or in concentration within the 10mL or 10g?

Indeed the TTC is a mass per day, and it is not expressed regarding 10g or 10mL.

Question 2: How could $n = 9$ according to the TTC criteria?

Question 3: What “dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution” stand for? Does that mean the dilution in homeopathic product could be other than Korsacovian, Hahnemannian or fifty millesimal dilution?

3.7.4 Proposal for Table2 of the Point to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin.

Manufacturing method		Type of herbal drug (=HD)	Ethanol content	Ratio of herbal drug in mother tincture	HD state
Old name	New name				
1a	1.1.1	Expressed juice	MT = 50%OH	1/2	Fresh
1b	1.1.2	Plant latex	MT = 30%OH	1/3	Fresh
2a	1.1.3	Less than 70% of juice and more than 60% of humidity	MT = 50%OH	1/2	Fresh
2b	1.1.4		MT = 36%OH		
3a	1.1.5	Essential oil, resin, HD with less than 60% humidity	MT= 70%OH	1/3	Fresh
3b	1.1.6		MT = 50%OH		
3c	1.1.7	Less than 60% humidity	TM = 36%OH	1/3	Fresh
4a*	1.1.8	Dry plant	MT = 18, 36, 50, 70, 80, 90, 96%OH	TM = D1 = 1/10	Dry
4c	1.1.10	Plant	MT= specified in dedicated herb monograph	1/10*	Specified in dedicated herb monograph

* 4b was not consider since it's for animal raw material

* French specificity : the first dilution (D1) is at 1/10th ratio of the MT, NOT the HD (D1=1/100HD)

Remark: On the second table, the animal raw material manufacturing method were excluded, since the point to consider is about botanical, chemical and mineral origin.

Question 4: Why express the herbal drug as a dry extract (“dried plant”)? How perform a safety assessment if the active substance is hydrophilic? (Where is the active substance?)

Question 5: Could the following formula be explain? (1b is took as an example)

$$\frac{1}{3} \times \frac{(100-T)}{T}$$

Why the loss on drying is on the denominator too?

III. Réponses européennes pour la réunion du HMPWG de
Novembre 2015

Overview of comments received

Organisations and/or individuals that commented on the draft document

Questionnaire on Tables 1 and 2 on PtC

4	5 Organisations and/or individuals
1	Sandra HOLT, Sweden member
2	Patricia BODART, Belgium member
3	Elizabeth GRIFFITHS, UK member
4	Christiane KIRCHNER, Germany member
5	Anna Maria SERRILLI, Italy member

Table 2: Discussion of comments

QUESTIONNAIRE ON PROPOSAL FOR TABLE 1 OF PtC

FSD		x DH	y CH	z LM	Valid for
CF _{Dilution} for trituration and solution	n = even	x = n	y = n/2	z = (n - 6)/5	•oral préparations - liquid forms and solid forms (trituration)
	n=even		y = (n + 1)/2	z = (n - 6)/5	
CF _{Dilution} for 1% (log(1/100)=2) impregnated pharmaceutical form by a dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution	n = even	x = n - 2	y = (n - 2)/2	z = (n - 8)/5	•impregnated oral preparations and solid forms
	n=even		y = ((n + 1)-2)/2 y = (n - 1)/2	z = (n - 8)/5	
CF _{Dilution} for pharmaceutical forms containing 10% (log(10/100)=1) or less than 10% of a dilution or trituration quantitatively equivalent to the first safe dilution	n = even	x = n - 1	y = (n - 1)/2	z = (n - 7)/5	•cutaneous and transcutaneous •ear preparations •eye preparations •vaginla preparations •rectal preparations
	n=even		y = ((n - 1) + 1)/2 y = n/2	z = (n - 7)/5	

CF_{Dilution} = Conversion factor for Dilution ; DH = Decimal Hahnemannian ; CH = Centesimal Hahnemannian ; K = Korsakovian ; LM = fifty millesimal

correction (from France)

Concerning the correction in the table:

Formula 1 (n=even): in principle correct (because 10 % content of the active substance), but not possible because of the uneven figure of the result; therefore y=n/2

Formula 2 (n=uneven): see above; therefore y=(n-1)/2

6 GENERAL COMMENTS		
Interested party	Comment and Rationale	Outcome
SE	As I have previously stated, my opinion is that clarifications of the kind requested in your questions 4 and 5 would be better discussed directly with the more experienced FSD-assessors of the FSD-sub working group instead of the entire HMPWG. I think such a discussion would be both more fruitful and a faster way forward.	Accepted TC to be organized with Werner
UK	We have found the current tables complicated and consequently have little experience in using them. We therefore welcome the opportunity to make them clearer and easier to use. In our view, the proposed updates are still quite complicated and further clarification is required. Following comments from the other MS, we hope that we will be given further opportunity to provide comments.	Accepted Other proposals are welcome
GE	Please note that there are some other mistakes in table 2, e.g. the formula for the calculation of the dried plant material related to method 3 a and 3 b.	Accepted To be corrected in these proposals

Question 1 on n = -log(x)			
Is « x » expressed in mass, or in concentration within the 10 mL or 10 g? Indeed the TTC is a mass per day, and it is not expressed regarding 10 g or 10 mL.			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Question 1	SE	The x in n = -log(x) is the <u>concentration</u> obtained by deriving the mass PDE, TTC, LHRD/100 etc in 10 mg or g stock/finished product which is clearly stated under 3.4. I do find it a bit confusing that you use x though, since the x used in table 1 has another definition...	Accepted What is the other definition?
Question 1	BE	X = allowed dose of toxic substance(s) expressed in g / 10 (in order to obtain the dose of allowed toxic in 10 mL of dilution or 10 g of trituration) Allowed dose of toxic substance(s) (expressed in g) = TTC value, PDE* value, LHRD*/100.... <i>*Value calculated for a 3 neonate of 3 kg (worst case scenario)</i> <u>Remark:</u> The formula also has to take into account the preparation of the mother tincture and the dilutions thereof (see examples presented at the HMPWG meeting in Strasbourg, May 2015).	Accepted To be included
Question 1	UK	We that understand that x is a concentration that could be the PDE, LHRD/100 or TTC in 10mL solution or 10g trituration for a Decimal (D or X) Hahnemannian potency. Is the table implying different safe dilutions dependant on the route of administration?	Accepted Question to be discussed in FSD sub-group In my opinion, there is one FSD for one stock whatever the route of administration.
Question 1	GE	x has to be expressed in gram (gram allowed per day, e.g. TTC 0,15 x 10⁻⁶ , see PtC (chapter 3.4, first sentence) and presentation by Belgium, HMPWG meeting, May 2015)	Accepted
Table 1	IT	We agree with your proposal, but in our opinion, maybe, the corrected formula for “n= evenen” is: $y = \frac{(n + 1) - 1}{2}$ with the same result...it is only an editorial mistake! n=-log (concentration of PDE, LHRD/100 or TTC in 10mL solution or 10g trituration) “(x)” is a defined number without dimension (e.g. g or mL). See below one of the example of the FSD calculation (BE presentation in Strasbourg) as modified.	Accepted To be changed
Question 1		$DH = -\log\left(\frac{0,15 \cdot 10^{-6} \text{ g}}{10 \text{ mL} \times 10 \text{ mL}}\right) = 6.82'$ Regarding the expression of the stock in 10 mL of oral solution or in 10 g of trituration we don't understand your point of view, can you explain it?	Accepted

Question 2: How could n = 9 according to the TTC criteria?			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Question 2	SE	I have also wondered about this. TTC in 10 mL or g dilution/trituration would in my opinion correspond to n=8. Perhaps it is a left over from the early drafts of the document when it was suggested that the FSD was the concentration in 100 mL or g dilution/trituration? As you see this is as puzzling to me as it is to you. The TTC- concept has not yet been used in n FSD-calculation in Sweden.	Accepted To be changed
Question 2	BE	n = 8 is better TTC value: < 0.15 µg/day If the mother tincture is manufactured according to the method 1.1.10 (French method) = a 1 raw material in 10 mother tincture (1:10) ⇒ 10 mL stock = 1 g dried RM 10 mL D1 = 100 mg RM 10 mL D2 = 10 mg RM 10 mL D3 = 1 mg RM 10 mL D4 = 100 µg RM 10 mL D5 = 10 µg RM 10 mL D6 = 1 µg RM 10 mL D7 = 0.1 µg RM ⇒ If the mother tincture is manufactured according to a German method, mostly FSD = 8 for the same raw material So, for the worst case scenario: n = 8	Accepted To be changed
Question 2	UK	The TTC concentration of 0.15 µg lies between an 8X and 9X dilution. An 8X dilution has a concentration of 0.1 µg/mL and a 9X has a concentration of 0.0 1µg/mL. Therefore according to the TTC criteria n = 9	Accepted To be discussed
Question 2	GE	According to the German understanding there is a mistake. In case of assessment on the basis of TTC criteria (0,15 x 10 ⁻³ mg/day) n should be = 8. $n = -\log(0.00000015 / 10) = 7,82 = 8$ compare slide 7 of the Belgium presentation, HMPWG in May 2015 (please replace mean intake of NaCl against TTC value) But this can only be applied to chemical substances. In case of mother tinctures manufactured from plants it is necessary to use the amount of dried plant material (compare slide 21 of the Belgium presentation). If there exists information on the toxic component (incl. an upper limit) the calculation has to be done with the content of this component (compare slide 28 of the Belgium presentation).	Accepted To be changed

Question 3: What “dilution quantitatively equivalent to the first safe dilution” stand for? Does that mean the dilution in homeopathic product could be other than Korsacovian, Hahnemannian or fifty millesimal dilution?			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Question 3	SE	I assume that it refers only to the conversions from DH to the other accepted dilution types (and pharmaceutical forms) stated in the table, or as described under chapter 3.4 in the PtC: “The DH can be converted to other dilution types, including centesimal Hahnemannian (CH), Korsakovian (K) or fifty millesimal (LM) by taking into account the specific conversion factor for dilution (CFdilution) as detailed in Table 1.”	Accepted
Question 3	BE	No Explanation: taking into account that the impregnation of pillules takes place in proportions of 1 mass part of liquid to 100 mass parts of pillules, if you use a D6 solution (1 part in 1000 000 parts) for the impregnation, final “concentration” corresponds to 1 part in 100 000 000 parts (equivalent to a D8 for the concentration but not for the dynamisation). So if the FSD of a substance is D8, there is no problem of toxicity if the pillules are impregnated by a dilution D6.	Accepted
Question 3	UK	According to the table 1 on page 4 of the points to consider paper – yes. All first safe dilutions are expressed in the decimal scale. Equivalent dilutions in other dilution scales are not explicitly listed but should also be considered equally safe.	Accepted
Question 3	GE	No, there don't exist other than Korsacovian, Hahnemannian or fifty millesimal dilutions.	Accepted

QUESTIONNAIRE ON PROPOSAL FOR TABLE 2 OF PtC

Manufacturing method		Type of herbal drug (=HD)	Ethanol content	Ratio of herbal drug in mother tincture	HD state
Old name	New name				
1a	1.1.1	Expressed juice	MT = 50%OH	1/2	Fresh
1b	1.1.2	Plant latex	MT = 30%OH	1/3	Fresh
2a	1.1.3	Less than 70% of juice and more than 60% of humidity	MT = 50%OH	1/2	Fresh
2b	1.1.4		MT = 36%OH		
3a	1.1.5	Essential oil, resin, HD with less than 60% humidity	MT = 70%OH	1/3	Fresh
3b	1.1.6		MT = 50%OH		
3c	1.1.7	Less than 60% humidity	TM = 36%OH	1/3	Fresh
4a*	1.1.8	Dry plant	MT = 18, 36, 50, 70, 80, 90, 96%OH	TM = D1 = 1/10	Dry
4c	1.1.10	Plant	MT= specified in dedicated herb monograph	1/10*	Specified in dedicated herb monograph

* 4b was not consider since it's for animal raw material

* French specificity : the first dilution (D1) is at 1/10th ratio of the MT, NOT the HD (D1=1/100HD)

Question 4: Why express the herbal drug as a dry extract ("dried plant")? How perform a safety assessment if the active substance is hydrophilic? (Where is the active substance?)			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Question 4	SE	I have no answer to your question but a thought (once again) on what is the "active substance" in a herb used for a homeopathic medicinal product? How do you know that a pharmacologically or toxicologically active ingredient is what is sought for the homeopathic use?	Accepted
Question 4	BE	Because the different methods of preparation of the mother tinctures (see Ph. Eur. monograph 2371) take into account the percentage of dry residue. The safety assessment is the worst case scenario (if the toxic substance is not present in the mother tincture: justification is needed (assay, literature...)).	Accepted

Question 4: Why express the herbal drug as a dry extract (“dried plant”)? How perform a safety assessment if the active substance is hydrophilic? (Where is the active substance?)			
Question 4	UK	<p>We are not sure that GHP method 4b can be excluded. According to the GHP and Ph. Eur. this method is generally used for animal matter but there are exceptions. We are not sure what these exceptions are and maybe the German colleagues can answer this. If there are exceptions the method should not be excluded.</p> <p>Could the question be clarified?</p>	Accepted see the answer of Germany
Question 4	GE	<p>Please note that a dry extract is not the same as the “dried plant”. “Dried plant” means the dry plant material (e.g. dried underground parts of Arnica montana) or the amount of the plant after drying a fresh plant. The amount of the water content in the plant material is determined with special tests: e.g. loss on drying or water content.</p> <p>The “active substance” according to formal understanding is e.g. the mother tincture or a dilution which is processed to the finished product.</p> <p>There are two possibilities to calculate the FSD depending on the information about the plant or the mother tincture:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Amount of plant material used for the production of the mother tincture: If no information of the toxicological principle exists and / or the content of the toxic ingredient is not limited in the mother tincture. 2. Content of toxic ingredient in the mother tincture: If mentioned in the monograph or limited by the manufacturer in the in-house-monograph (incl. validated analytical method). <p>The properties (e.g. hydrophilic character) of the toxic substance are not be taken into account (worst case scenario assessment).</p>	Accepted
Table 2	IT	<p>In Ph. Eur. the method 4b is “generally” referred to animal raw material. In our opinion, this is the reason that you cannot exclude on a permanent basis all plant materials. But we agreed with the adoption of the new table 2 as you proposed.</p>	Accepted
Question 4		<p>All active substance, also the hydrophilic ones, are within the plant (in their cells), and during the drying phase these substances still remain in it.</p>	Accepted

Question 5: Could the following formula be explained? (1b is took as an example)

$$\frac{1}{3} \times \frac{(100-T)}{T}$$

Why the loss on drying is on the denominator too?

Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Question 5	SE	I have no answer.	Accepted
Question 5	BE	<p>Ph. Eur.: “<i>Method 1.1.2 (EQUIVALENT TO HAB 1b: MOTHER TINCTURES AND LIQUID DILUTIONS) Method 1.1.2 is used where the latex of a herbal drug is to be processed. Mother tinctures prepared according to Method 1.1.2 are mixtures of fresh plant latex with ethanol (36 per cent V/V) [ethanol (30 per cent m/m)]. Mix the fresh latex with 2 parts by mass of ethanol (36 per cent V/V) [ethanol (30 per cent m/m)] and filter.</i>”</p> <p>1 part of fresh latex + 2 parts of ethanol = 3 parts of “starting mixture” Considering the working hypothesis that the % latex is equivalent to T (loss on drying of the plant), we can say that 1 part of fresh plant = T/100 part of latex. ⇒ 1 T/100 part of latex + 2 T/100 part of ethanol = 3 T/100 part of “starting mixture” or filtrate (if we consider the working hypothesis that all latex is soluble in the ethanol)</p> <p>Ph. Eur.: “Adjustment to any value specified in the individual monograph <i>Determine the percentage dry residue (2.8.16) or, where prescribed, the percentage assay content of the above-mentioned filtrate. Calculate the amount (A₁), in kilograms, of ethanol (36 per cent V/V) [ethanol (30 per cent m/m)] required, using the following expression:</i></p> $A_1 = \frac{m \times (N_x - N_0)}{N_0}$ <p><i>Mix the filtrate with the calculated amount of ethanol (36 per cent V/V) [ethanol (30 per cent m/m)]”.</i></p> <p>⇒ 1 T/100 part of latex + 2 T/100 part of ethanol = 3 T/100 part of mother tincture (If we consider that N_x = N₀ (real percentage dry residue = theoretical percentage dry residue))</p> <p>If T = loss of drying, 1 part of fresh plant corresponds to T/100 part of latex or $(1 - \frac{T}{100})$ parts of dried plant ⇒ $(1 - \frac{T}{100})$ part of dried plant + 2 T/100 part of ethanol = 3 T/100 part of mother tincture</p> <p>⇒ part of dried plant / part of mother tincture = $\frac{1 - \frac{T}{100}}{\frac{3T}{100}} =$</p>	

Question 5: Could the following formula be explained? (1b is took as an example)

$$\frac{1}{3} \times \frac{(100-T)}{T}$$

Why the loss on drying is on the denominator too?

		$\frac{100-T}{3T}$	
Question 5	UK	We have no experience using this formula	Accepted
Question 5	GE	<p>Loss on drying must be in the denominator because in the formula for the manufacturing of the mother tincture the juice / latex is mentioned for the calculation of the mother tincture (and not the amount of the fresh plant).</p> <p>Calculation step 1: First it is necessary to calculate the amount of the whole fresh plant material (parts) which is used for the extraction of the juice in the following way: X parts latex juice correspond to loss on drying as y parts fresh plant material to 100. According to method 1b we take 1 part of latex juice. This corresponds approximately to the loss on drying (T in percent). The whole fresh plant material (parts) is equivalent to 100 (in percent).</p> $1 \text{ part latex juice} \div T$ $= y \text{ parts of the fresh plant} \div 100$ $1 \times 100 = y \text{ parts of the fresh plant} \times T$ $\frac{100}{T} = y \text{ parts of the fresh plant}$ <p>Calculation step 2: The parts of dried plant z have to be calculated in the following way:</p> $z \text{ parts of the dried plant} \div (100 - T)$ $= y \text{ parts of the fresh plant} \div 100$ $\frac{z \text{ parts of the dried plant}}{(100 - T)}$ $= \frac{y \text{ parts of the fresh plant}}{100}$ $z \text{ parts of the dried plant}$ $= y \text{ parts of the fresh plant} \times \frac{1}{100}$ $\times (100 - T)$ <p>That means: see result calculation step 1</p> $z \text{ parts of the dried plant} = \frac{100}{T} \times \frac{(100 - T)}{100}$	Accepted

Question 5: Could the following formula be explained? (1b is took as an example)

$$\frac{1}{3} \times \frac{(100-T)}{T}$$

Why the loss on drying is on the denominator too?

		$z \text{ parts of the dried plant} = \frac{100}{T} \times \frac{(100 - T)}{100}$ $z \text{ parts of the dried plant} = \frac{(100 - T)}{T}$ <p>That means:</p> $\frac{(100-T)}{T} \times$ $\frac{1}{3} \text{ parts } \left(\frac{1}{3} \text{ see method 1b} \right) \text{ dried plant are necess}$ <p><i>(method 1b)</i></p>	
Question 5	IT	I have no answer!	Accepted

IV. Module 4 présenté à la réunion du HMPWG de Novembre 2015

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS

AR	Assessment Report
CH	Centesimal Hahnemannian dilution
DH	Decimal Hahnemannian dilution
FSD	First Safe Dilution
HMPWG	Homeopathic Medicinal Products Working Group
LHRD	Lowest Human Recommended Dose
LM	fifty millesimal dilution
LOEL	Lowest Observable Effect Level
LOAEL	Lowest Observable Adverse Effect Level
log	logarithm
MT	Mother Tincture
NOEL	No Observable Effect Level
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level
PDE	Permitted Daily Exposure
TTC	Threshold of Toxicological Concern

1 Introduction

The Point to Consider remains the reference document.

The present document aims to detail and harmonize the structure of Module 4 for stock registration and marketing authorisation. It is intended to give advice for preparing and assessing applications and provides the requirements for non-clinical data.

It should be read in conjunction with the general requirements set out by the Directive 2001/89/EC and guidelines (see references).

The non-clinical documentation should be based on a comprehensive, relevant and scientific literature.

The expert should discuss available toxicological data.

Particular attention should be paid to effects that are difficult to detect clinically or even impossible to detect clinically: toxicity on reproduction, genotoxicity, carcinogenicity.

Data sources and steps of evaluation are detailed in the document "Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs".

2 Points to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin (July 2007)

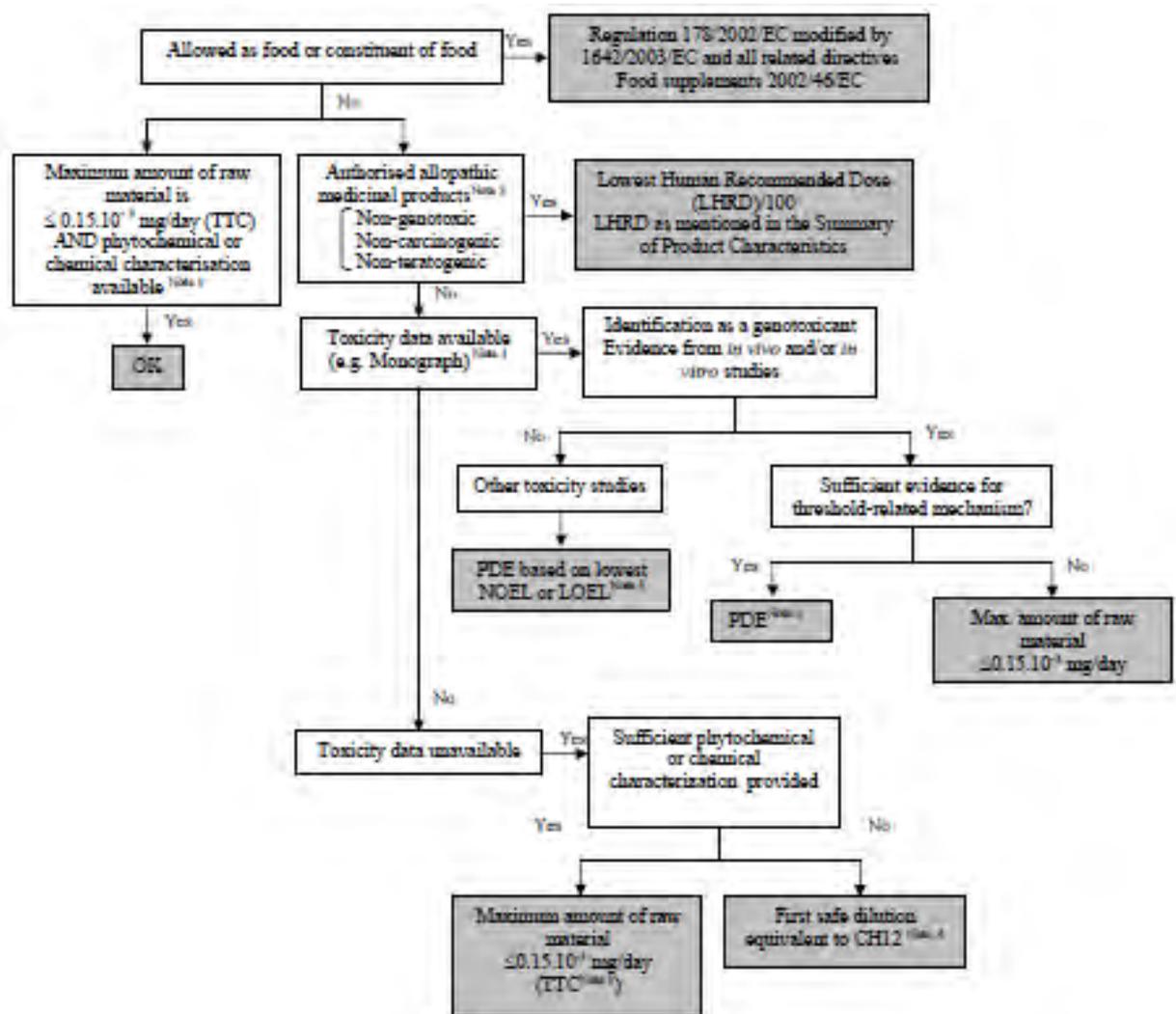
2.1 Section 4. Requirements for Non-Clinical Data Submission (Module 4)

For compounds at a final dilution equal to or higher than the one mentioned in the list of first safe dilutions, a reference to the list of first safe dilutions in Module 4 will suffice. However, the relevant guidelines should still apply for the excipient(s) used and the impurities or degradation products detected (e.g. CPMP/ICH/2737/99, CPMP/ICH/2738/99, CPMP/ICH/283/95).

For compounds at a final dilution lower than the one mentioned in the list of first safe dilutions and for compounds not included in the list of first safe dilutions, a detailed Module 4 should be compiled. This should be based upon the specificity of the raw material and taking into account the requirements detailed in the Annex 1 of the Directive 2001/83/EC as amended. Any missing data should be justified; e.g. justification must be given why demonstration of an acceptable level of safety can be supported although some studies are lacking.

2.2 ANNEX 1. Decision Tree on the Criteria for the establishment of a First Safe Dilution

See also the document "Standard Procedure for Drafting ARs and Deriving FSDs"



3 Data sources

See also the document “Standard Procedure for Drafting ARs and Deriving FSDs”

3.1 Data bases

- for monographs, medicinal products data consider : EMA, FDA, ESCOP, WHO,...
- for authorized medicinal products consider SmPC
- in international scientific bibliographic, comprehensive biomedical databases : MEDLINE, EMBASE, Toxline/Toxnet, RTECS, PubMed and other literature sources
- in scientific standard works of reference : Cochrane Library, MERCK manuals, Martindale, Goodman & Gilman’s,...
- further useful reference resources
 - for safety assessments/reports consider for instance: NTP, EPA, IRIS, IARC, ILSI, ATSDR, NRC, IPCS, ECETOC, CCRIS, CPDB, OSHA, DART/ETIC...
 - for food/environmental toxicology consider for instance: EFSA, GRAS notifications, FDA EAFUS, FAO, JEFCA (FAO/WHO), SCF, ERNA, COT, CPSC, LGL, BfR, RIVM, E numbers...

3.2 Useful research items

- Selection of search terms in combination with the substance to be evaluated
- Toxicology / toxicity / genotox- / mutagen- / carcinogen- / reproductive toxicity / teratogenicity...
- Toxicological characteristics: NOAEL, NOEL, MRL, MTD...
- Threshold values, limit values, acceptable intakes: PDE, ADI, TDI, RfD ...
- Given background exposure: EED, EDI, AI, TADI, PMTD, PTWI, RDA, UL, MAK, BAT ...
- Other conceivably useful abbreviations: LD50, LC50, LC100, LD100, MTC, MCL ...

4 General information

4.1 Stock registration

The purpose of stock registration is to define a First Safe Dilution.

In this kind of application, there are no indication, no target population, no daily dosage, no route of administration, no duration of treatment.

A stock registration is asked for oral and external pharmaceutical formulations.

➤ Identification of the product

Name of the stock

Name of the plant, the part of the plant and its state (dried or fresh)

Degree of ethanol and ratio drug / dried weight

Method of preparation

Pharmacopeia reference

Dilutions and pharmaceutical formulations expected by the laboratory

➤ Composition

Qualitative and quantitative composition of the MT and of the stock

Toxicological marker, its justification and its level

➤ Position regarding the decision tree

Use as foods

Use in allopathic therapeutics

Available toxicological data and sources (relevant/not relevant and/or sufficient/insufficient, inadequate)

4.2 Marketing authorization

The homeopathic medicinal products contain one or several stocks.

The application concerns one indication, defined target population(s), daily dosage(s), one route of administration, one duration of treatment and one pharmaceutical formulation.

➤ Identification of the product

Indication, daily dosage, route of administration, duration of administration, target population(s), pharmaceutical formulation

➤ Composition

Active substances and excipients

Quantity of each compound, each stock, with dilutions and quantity provided by daily dosage

Contra-indications and cautions

Reference to Pharmacopeia

5 Pharmacological and Pharmacokinetic data

If available and for information

6 Toxicological data

The relevant toxicological data have to be issued from the same plant, part and state of plant, solvent. Otherwise, the provided toxicological data have to be justified regarding the stock to be registered.

In order to be useful, and for all the toxicological data, the animal study reports/publications must detail the following information:

- Animal species,
- Tested compound (herbal drug, MT, dilution, toxicological marker or other relevant compounds)
- and its dosages, route and duration of administration,
- Performed analysis,
- Observed effects

6.1 Single-dose toxicity

To determine the overall toxicity after single administration of drug

For determination of DL₅₀, TDL₀ with description of the observed effects

6.2 Repeat-dose toxicity

To determine the overall toxicity after repeated administrations, ideally after chronic administration, i.e. more than 2 weeks, on consecutive days, in order to observe NOEL/NOAEL/LOEL/LOAEL and to calculate a PDE.

For the calculation of PDE, see the guideline EMA/CHMP/ICH/82260/2006 (ICH guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents) and the HMPWG document "Calculation methods of FSDs":

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

All the modifying factors (F1 to F5) have to be justified.

6.3 Genotoxicity

To determine the genotoxic potential of drug

By in vitro tests and, if these are positive or equivocal, by in vivo tests

Firstly, a negative AMES test (in vitro mutagenesis) is sufficient to consider the tested drug as non genotoxic.

If AMES test is positive or equivocal, another in vitro test (in vitro clastogenesis) would be useful.

And if this second test is positive or equivocal, an in vivo test would be useful.

In conclusion,

- If the in vitro tests or in vivo test are negative, the tested drug will be regarded as non genotoxic and FSD will be calculated on other data basis,
- If the in vitro tests or in vivo test are positive or equivocal, the tested drug will be regarded as genotoxic and FSD will be TTC, i.e. dilution 4CH,

6.4 Carcinogenicity

To determine the carcinogenic potential of drug

The carcinogenicity studies are performed in rats and mice, for two years (all through the life of rodents).

The purpose (toxicological aim) of these studies is the tested drug could induce tumours, and to which organ(s) where NOEL/NOAEL/LOEL/LOAEL could be determined.

It is totally different to pharmacological studies aiming for the oncologic activity against tumours.

In conclusion,

- If one or both studies are negative, the tested drug will be regarded as non-carcinogenic,
- If one or both studies are positive or equivocal, the tested drug will be regarded as carcinogenic and a NOEL/NOAEL/LOEL/LOAEL should be observed in order to calculate a PDE and then a FSD,
- If one or both studies are positive or equivocal, and if no NOEL/NOAEL/LOEL/LOAEL should be observed (no possible calculation of PDE and FSD), the duration of treatment should be less than 6 months.

Question : This restricted duration of treatment may be applied to dilutions from FSD to 12 CH ?

6.5 Reproductive and developmental toxicity

To determine the toxicity on reproduction functions after administration of drug all through the reproduction periods.

These studies are performed on rats and rabbits, studying:

- fertility and early embryonic development,
- embryo-foetal development,
- prenatal and postnatal development.

The purpose of these studies is to determine the possible teratogenic potential, the foetotoxicité, the toxicity on the reproduction performances, the toxicity on offsprings.

In conclusion,

- If these studies are negative, the tested drug will be regarded as non-reprotoxic,
- If one or both studies are positive or equivocal, the tested drug will be regarded as reprotoxic (teratogenic, foetotoxic, toxic on fertility ...) and a NOEL/NOAEL/LOEL/LOAEL should be observed in order to calculate a PDE and then a FSD,
- If one or both studies are positive or equivocal, and if no NOEL/NOAEL/LOEL/LOAEL should be observed, the restriction for pregnant women or breast-feeding, and/or for children (the concerned period of age have to be defined).

Question : This restriction in pregnancy and breast-feeding, and for children may be applied to dilutions from FSD to 12 CH ?

6.6 Local tolerance

To define the toxicity for skin and/or eyes, and or other external organ(s)

6.7 Other toxicity studies

If applicable (phototoxicity, immunotoxicity, allergenic potential)

6.8 Excipients

Mostly lactose, magnesium stearate, alcohol

And their quantity

7 Risk assessment : Determination of FSD and of safety margin

See the document "Calculation methods of FSDs" and the decision tree of PtC

Regarding the use in foods, the use in allopathic therapeutics (LHRD), available toxicological data (PDE), or observed genotoxic potential (TTC)

8 References

- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community
- Relevant EMA-Guidelines should be considered
- PtC (2007), Points to Consider on Non-Clinical Safety of Homeopathic Medicinal Products of Botanical, Mineral and Chemical Origin, adoption by HMA in July 2007 i
- Q&A Document HMPWG regarding PtC (currently in process)
- Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs (currently in process)
- HMPWG Documents regarding PtC [Introduction to the List of First Safe Dilutions ii, adoption by Heads of Medicines Agencies (HMA) in 2010, prepared by the Homeopathic Medicinal Products Working Group (HMPWG); Structure of the list; Assessment Report Template]
- Certain ICH Guidelines [ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for residual solvents, EMA/CHMP/ICH/82260/2006 (PDE); ICH Topic Q 3 A (R2) (New Drug Substances); ICH Topic Q 3 B (R2) (New Drug Products); Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 (Metals); ICH Guideline M7 (Step 3) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, May 2013, EMA/CHMP/ICH/83812/2013 (TTC)]
- Kroes, R. et al., 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chem Tox 42: 65-83
- Kroes, R. et al., 2000. Threshold of toxicological Concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. Food and Chem Tox 38: 255-312

V. Méthodes de calcul de la FSD présentées à la réunion du HMPWG de Novembre 2015

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS

AR	Assessment Report
C	Centesimal Hahnemannian dilution
CH	Centesimal Hahnemannian dilution
CF dilution	conversion factor for dilution
CF manufacturing method	conversion factor for manufacturing method
D	Decimal Hahnemannian dilution
DH	Decimal Hahnemannian dilution
FSD	First Safe Dilution
g	gram
HMPWG	Homeopathic Medicinal Products Working Group
K	Korsakovian dilution
LHRD	Lowest Human Recommended Dose
LM	fifty millesimal dilution
LOEL	Lowest Observable Effect Level
log	logarithm
mg	milligram
mL	milliliter
MT	Mother Tincture
NOEL	No Observable Effect Level
PDE	Permitted Daily Exposure
TTC	Threshold of Toxicological Concern

1 Introduction

The Point to Consider remains the reference document.

The present document aims to detail and harmonize the calculation methods of FSD.

The calculation methods of FSDs were presented by Belgium and Germany during the HMPWG meeting in Strasbourg (May 2015).

This First Safe Dilution (FSD) can be regarded as safe (referring to a dose of stock that is present in 10 mL of oral solution or in 10 g of trituration) in all patient groups. FSD Assessment Report could be provided in Module 4.

The approach when determining the FSD should be conservative and only one FSD is applicable per stock.

Data sources and steps of evaluation are detailed in the document “Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs”.

2 Points to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin (July 2007)

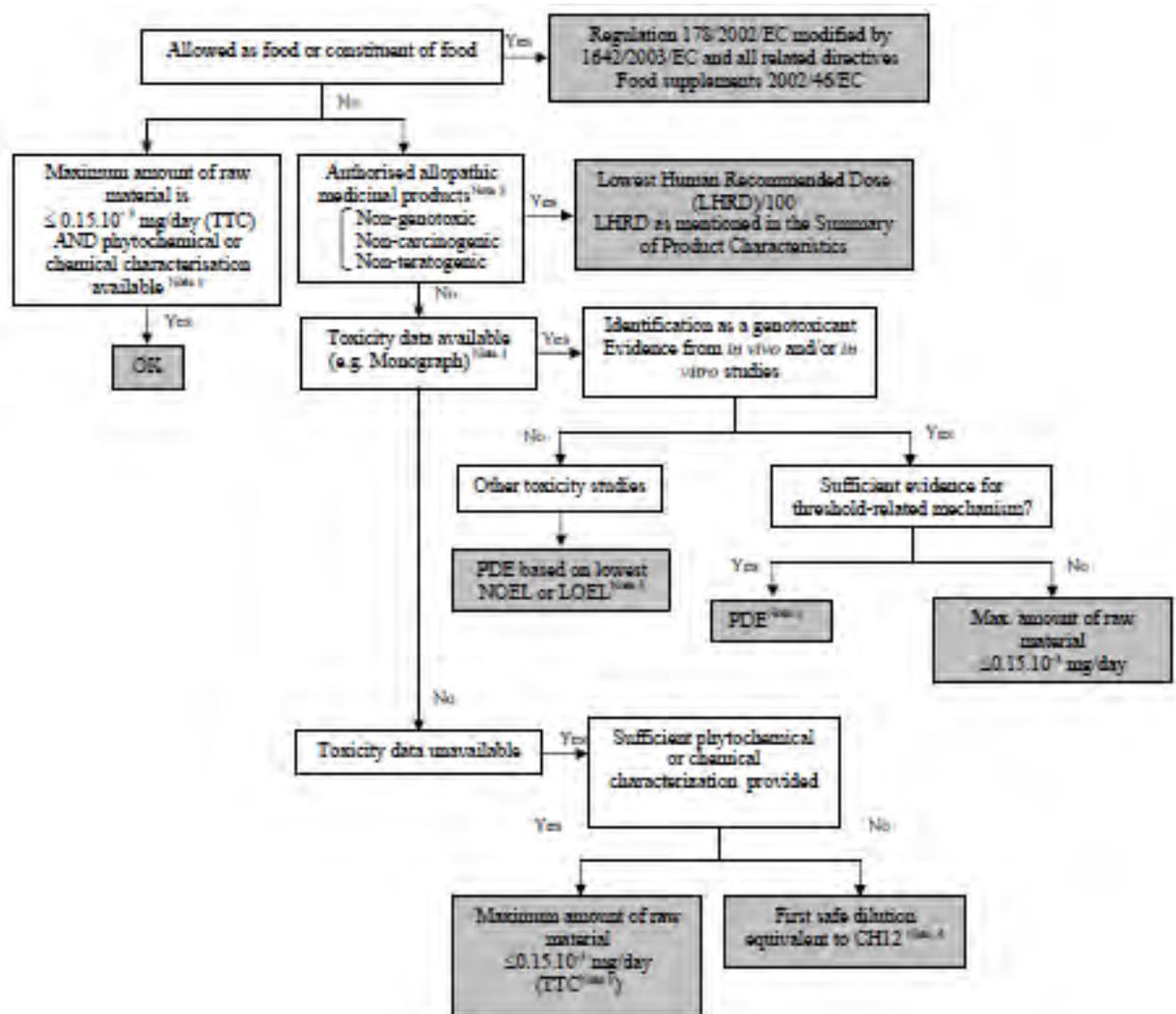
2.1 Section 3.4. Calculation of the first safe dilution

For the conversion of the PDE (mg/day), TTC (mg/day) or LHRD/100³ (mg/day, see Annex 1) to a first safe dilution, the worst case scenario should be adopted. This implies that the proposed dose of stock is present in 10 mL of oral solution or in 10 g of trituration. This concentration, expressed as a decimal dilution ($DH = -\log(PDE/TTC/LHRD:100)$) is taken as the reference for further calculations. The DH can be converted to other dilution types, including centesimal Hahnemannian (CH), Korsakovian (K) or fifty millesimal (LM) by taking into account the specific conversion factor for dilution (CF dilution) as detailed in Table 1.

The PDE, TTC or LHRD/100, as referred to in Table 1, should be interpreted as a dose of stock. When considering a stock of botanical origin, the manufacturing method of the mother tincture and of 1DH (D1) should be taken into account by applying the specific conversion factor for the manufacturing method (CF manufacturing method) as detailed in Table 2. CF manufacturing method is related to the equivalent quantity of dried plant in the mother tincture and/or in 1DH (D1) manufactured by the methods described in the European Pharmacopoeia.

2.2 ANNEX 1. Decision Tree on the Criteria for the establishment of a First Safe Dilution

See also the document “Standard Procedure for Drafting ARs and Deriving FSDs”



3 Parameters to be taken into account

3.1 Definition

These parameters are PDE, LHRD or TTC, expressed in gram per day.

The source of these parameters is only bibliographic. Therefore some information have to be comparable as herbal species, part and state of the plant used for extraction, extraction solvent.

The parameter used for the FSD calculation (“reference parameter”) has to represent the worse case scenario, i.e. the most critical dose.

Moreover the method of preparation of the MT must be considered:

- Method 1.1.10 – French Pharmacopeia
- Method 1.1.5. – German Pharmacopeia

3.2 Lowest Human Recommended Dose (LHRD)

LHRD is defined as the lowest therapeutic dose used in human allopathic therapeutics.

For the FSD calculation, the parameter to be taken into account is LHRD/100 (see the document “Questions and Answers on First Safe Dilutions”).

The factor 100 has its origin in two different contexts:

1. Article 14 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

2. The LHRD can also be used to calculate a permitted daily exposure (PDE) by applying it as a LOEL (lowest observed effect level), making the assumption that a recommended dose gives a desired effect.

A PDE may then be calculated in accordance with appendix 3 of ICH Q3C (Impurities: Guideline for residual solvents). A number of modifying factors are used (F1-F5), but when a LHRD is used instead of a NOEL or LOEL, only factors F2 and F5 remain, where F2 = 10 to account for variability between individuals and F5 is a variable factor that may be applied if the no-effect level was not established. When only LOEL is available, a factor up to 10 could be used for F5. In calculating the FSD, the most conservative approach is always used, so F5 = 10.

Taken together, these two modifying factors are equivalent to a factor of 100. The other modifying factors are adjusted as follows:

- F1 is used for extrapolation between species, but since LHRD and FSD both relate to humans F1 = 1.
- F3 is used when only short term exposure studies are available. For authorized or registered medicinal products the long term use is studied and used in the benefit risk ratio so F3 = 1.
- F4 is used only for severe toxicity (nongenotoxic carcinogenicity, neurotoxicity, teratogenicity or reproductive toxicity). When LHRD/100 is used, F4 = 1. LHRD/100 is only suitable for non-genotoxic, non-carcinogenic, non-teratogenic material, as stated in Annex 1 of the PtC. If severe toxicity is exerted by the raw material, a more elaborate assessment of the FSD is required.

For certain starting materials, a LHRD may have limitations through e.g. known adverse effects, contraindications, special warnings, special patient groups etc. In these cases, a different method for calculation of FSD should be used or the limitation should be taken into consideration when using the LHRD for calculation of an FSD. The decision has to be made on a case by case basis.

3.3 Threshold of Toxicological Concern (TTC)

According to section 3.2 of the "Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin" (PtC, July 2007), the TTC value has to be taken as reference for the determination of FSD of genotoxic homeopathic medicinal products (see the document "Questions and Answers on First Safe Dilutions").

However, the recommendations by Kroes et al. (20042) with respect to the level of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) are applied and therefore a TTC of 0.15 µg/day is defined.

Taking into account the fact that:

- in the "allopathic field", children will usually get lower quantities of the medicinal product which is not systematically the case in homeopathy,
- a benefit-risk assessment is not applicable in the context of the simplified procedure and as such safety always prevails
- the FSD is considered the most conservative approach which must apply to all patients groups and all treatment durations,

it has been decided to set the TTC value at of 0.15 µg/day as recommended in the Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin (July 2007), without adjustment for body weight.

3.4 Permitted Daily Exposure (PDE)

The PDE calculation is done according to the guideline EMA/CHMP/ICH/82260/2006 (ICH guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents).

PDE is derived preferably from the no-observed-effect level (NOEL), or the lowest-observed effect level (LOEL), in the most relevant animal study as follows:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

The weight adjustment assumes an arbitrary adult human body weight for either sex of 50 kg. This relatively low weight provides an additional safety factor against the standard weights of 60 kg or 70 kg that are often used in this type of calculation. If the solvent was present in a formulation specifically intended for pediatric use, an adjustment for a lower body weight would be appropriate.

The modifying factors are as follows:

F1 = A factor to account for extrapolation between species (5 for rats, 12 for mice, 2 for dogs, 2.5 for rabbits, 3 for monkeys, 10 for other animals)

F2 = A factor of 10 to account for variability between individuals

F3 = A variable factor to account for toxicity studies of short-term exposure

= 1 for studies that last at least one half lifetime (1 year for rodents or rabbits; 7 years for cats, dogs and monkeys).

= 1 for reproductive studies in which the whole period of organogenesis is covered.

= 2 for a 6-month study in rodents, or a 3.5-year study in non-rodents.

= 5 for a 3-month study in rodents, or a 2-year study in non-rodents.

= 10 for studies of a shorter duration.

F4 = A factor that may be applied in cases of severe toxicity, e.g., non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity

or teratogenicity. In studies of reproductive toxicity, the following factors are used:

= 1 for fetal toxicity associated with maternal toxicity

= 5 for fetal toxicity without maternal toxicity, or for a teratogenic effect with maternal toxicity

= 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity

F5 = A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established. When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.

4 Calculation methods of FSD

4.1 Methods of preparation

- Method 1.1.10. - French Pharmacopeia

The mother tincture (MT) contains 1 g of herbal drug in 10 mL and is diluted from 10 to 10 (decimal)

Why use 1 g ?

1 kg = 1L so 1000 g = 1 L = 1000 mL and so 1 g = 1 mL

considering the density of water (999.97 kg/m³), worse case scenario, instead of the density of ethanol (789.00 kg/m³).

Regarding the factor 1/10 (see the "Points to Consider"), 10 mL of MT, or 10 g, contain 1 g of Herbal, or 10 g.

- Method 1.1.5. – German Pharmacopeia

Instead of the MT, the calculation takes into account the dilution D1.

4.2 In the case of a powder

- Method A:

Regarding the “Points to Consider”, a maximal administration of 10 g is used to determine the quantity of drug, or a part of the drug (y%) as a toxicological marker, contained in these 10 g. Then this value (quantity) is divided from 10 to 10 (as 1/10th dilution), up to the toxicity threshold. The related dilution to the toxicity threshold is the FSD.

- *Method B:*

This method is based on logarithms, to mimick the 1/10th dilutions:

$$\text{FSD (nDH)} = - \log\left(\frac{x \text{ expressed in g}}{10 \text{ g}}\right)$$

Where x = PDE, TTC, LHRD/100 (expressed in mass)

Thus FSD is expressed without units.

4.3 In the case of a solution

- *Method A:*

Regarding the “Points to Consider”, a maximal administration of 10 mL is taken into consideration.

A MT consists of 1 part of HD plus 10 parts of solvent. The quantity of drug in 1 L of MT is 1 kg (1000 mg in 1000 mL), so 1 g of HD in 10 mL.

Then this value (quantity) is divided from 10 to 10 (as 1/10th dilutions), up to the toxicity threshold. The related dilution to the toxicity threshold is the FSD.

- *Method B:*

This method is based on logarithms, to mimick the 1/10th dilutions:

$$\text{FSD (nDH)} = - \log\left(\frac{x \text{ expressed in g}}{10 \text{ mL} \times 1 \text{ g} / 10 \text{ mL}}\right)$$

Where x = PDE, TTC, LHRD/100 (expressed in mass)

Thus FSD is expressed without units.

5 Risk assessment and Calculation of the safety margin

Risk is assessed by calculating the safety margin between the safe dose (PDE, TTC, LHRD) to the maximum daily dose of drug (or of the toxicological marker) provided by the stock at the FSD:

$$\text{Safety margin} = \frac{\text{Safe Dose}}{\text{Maximum daily dose provided by the stock at the FSD}}$$

The safety margin is used to be at least 10.

Questions:

- Which margin for pregnancy and breast-feeding ?

6 References

- Relevant EMA-Guidelines should be considered
- PtC (2007), Points to Consider on Non-Clinical Safety of Homeopathic Medicinal Products of Botanical, Mineral and Chemical Origin, adoption by HMA in July 2007 iii

- Q&A Document HMPWG regarding PtC (currently in process)
- Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs (currently in process)
- HMPWG Documents regarding PtC [Introduction to the List of First Safe Dilutions iv, adoption by Heads of Medicines Agencies (HMA) in 2010, prepared by the Homeopathic Medicinal Products Working Group (HMPWG); Structure of the list; Assessment Report Template]
- certain ICH Guidelines [ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for residual solvents, EMA/CHMP/ICH/82260/2006 (PDE); ICH Topic Q 3 A (R2) (New Drug Substances); ICH Topic Q 3 B (R2) (New Drug Products); Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 (Metals); ICH Guideline M7 (Step 3) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, May 2013, EMA/CHMP/ICH/83812/2013 (TTC)]
- Kroes, R. et al., 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chem Tox 42: 65-83
- Kroes, R. et al., 2000. Threshold of toxicological Concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. Food and Chem Tox 38: 255-312

7 Examples (Belgium and Germany)

7.1 A stock of chemical origin : Sodium Chloride (NaCl)

The presentation of Belgium will be included here

7.2 A stock of botanical origin : Chimaphilla umbellata

The presentation of Belgium will be included here

7.3 A stock of botanical origin : Atropa belladonna

The presentation of Belgium will be included here

7.4 Conclusion

$$\text{FSD} = \frac{\text{Safe content}}{10 \text{ g or } 10 \text{ mL}}$$

To calculate the FSD, we need to know:

- The concentration of toxic component in the mother tincture (cf. an assay or to be calculated from the manufacturing method of the MT when the whole plant is considered as toxic)
- The manufacturing method of the dilutions from the mother tincture
- The value of the safe content (see the PtC)

Simple rule of three allows to calculate the FSD from this information

OR

A logarithmic formula including this information can be used

VI. Commentaires et réponses des Etats membres pour la structure
du Module 4 à la réunion du HMPWG en avril 2016

15 April 2016
<doc ref>

Overview of comments received from HMPWG members on Structure of Module 4

Written procedure decided by the HMPWG	30 May 2015
Discussion of written procedure by the HMPWG	12 November 2015
Discussion of the comments	15 April 2016
Adoption by written procedure by the HMPWG	

Overview of comments received

Organisations and/or individuals that commented on the draft document of Structure of Module 4

	Organisations and/or individuals
1	Gwen Glasgow, Ireland member
2	Elizabeth GRIFFITHS, UK member
3	Christiane KIRCHNER, Germany member
4	Sandra HOLT, Sweden member

GENERAL COMMENTS		
Interested party	Comment and Rationale	Outcome
IR	<p>Thank you for the enclosed documents, well done they are excellent.</p> <p>I do not have any changes to propose.</p>	<p>Accepted</p> <p><i>Thanks a lot !</i></p>
SE	<p>General comment: This draft is very raw and contains unfinished schematic descriptions under several headings. I assume that the discussion will be on the structure of the document and that it will be further developed for the next read through.</p> <p>I find it odd to name this document "Structure of module 4" without applying and explaining the headings used under module 4 (and module 2.4) given in annex 1 of the directive.</p> <p>Since only the directive for human medicinal products is referred it should be mentioned that this document is not intended for products for veterinary use.</p>	<p>Agreed</p> <p>The present aim is to discuss about the concern of this kind of document. Obviously it must be completed.</p> <p>Accepted</p>

Title of the document – Structure of Module 4			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Title	UK	Suggest the title is updated e.g. 'Guidance on the data requirements for Module 4 submitted for homeopathic applications'	Accepted
Title	DE	<p>Proposed title 'Guidance on Module 4 of the homeopathic medicinal products dossier'</p> <p>DE suggests a modified title according to the Guidance document Module 3 (HMA website)</p>	Accepted

Abbreviations			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Abbreviations	DE	<p>Please consider that further abbreviations are mentioned in section 3 and should be added</p> <p>Cave : selected acronyms not yet cross checked against section 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - ADI: Acceptable Daily Intake (FDA) - AI: Adequate Intake - AR: Assessment Report - ART: Assessment Report Template - ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry - BAT: occupational toxicology (Biologische Arbeitsstoff- Toleranz) - BfR: G: Bundesinstitut für Risikobewertung, www.bfr.bund.de - CCRIS: Chemical Carcinogenesis Research Information System, CCRIS - Toxnet – NIH - COT: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment - CPDB: Carcinogenic Potency Database, http://potency.berkeley.edu/index.html - CPSC:, U.S. Consumer Product Safety Commission, http://www.cpsc.gov/library/library.html - CCRIS: Chemical Carcinogenesis Research Information System - DART / ETIC: Developmental & Reproductive Toxicology / Environmental Teratology Information Center - ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, http://www.ecetoc.org/publications 	Accepted

Abbreviations

- EDI: estimated daily intake
- EED: estimated exposure dose
- EFSA: European Food Safety Authority, EFSA Comprehensive European Food Consumption Database
- EMBASE: Excerpta Medica Database
- EPA: Environmental Protection Agency, U.S. EPA-OPP List of Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential
- ERNA: European Responsible Nutrition Alliance
- ESCOP: <http://www.escop.com/>
- FSD:: First Safe Dilution
- GRAS notifications, Generally recognized as safe
- HMPWG: Homeopathic Medicinal Product Working Group
- JECFA (FAO/WHO) : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- ILSI: Europe Concise Monographs, <http://www.ilsil.org/Europe/Pages/ConciseMonographSeries.aspx>
- IPCS International Programme on Chemical Safety
- IRIS: EPA's Integrated Risk Information System
- LC50: median lethal concentration
- LD50: median lethal dose
- LC100: absolute lethal concentration
- LD100: absolute lethal dose
- LGL: <http://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/az/index.htm>
- LHRD: Lowest Human Recommended Dose

Abbreviations

- MAK: occupational toxicology (Maximale Arbeitsplatz Konzentration)
- Medline: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (searchable via Pubmed)
- MERCK manual, <http://www.merckmanuals.com/professiona> l/
- MTC: maximum tolerable concentration
- MTD: maximum tolerated dose
- MCL: Maximum Contaminant Level
- MRL: Minimal Risk Level (ATSDR, for chronic oral exposure)
- MRL: Maximum Residue Limit for pesticide residues
- NOAEL: no observed adverse effect level
- NRC: National Research Council
- NTP: National Toxicology Program,
- OSHA: List of Hazardous Chemicals, List of Highly Hazardous Chemicals
- PDE: Permitted Daily Exposure
- PMTD: Provisional Maximum Tolerable Daily Intake
- PubMed (a service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health)
- PTWI: Provisional tolerable weekly Intake
- RDA: Recommended Dietary Allowance
- RfD: Reference Dose (EPA)
- RIVM: National Institute of Public Health and the Environment of the Netherlands
- RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, SCF Scientific Committee on Food

Abbreviations

- | | | | |
|--|--|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none">- TADI: temporary acceptable daily intake- TDI: Tolerable Daily Intake (WHO)- UL: Tolerable Upper Intake Level | |
|--|--|--|--|

Introduction			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 1	UK	The introduction should be updated so that the purpose of the guideline is clear (note current version refers to Directive 2001/89/EC rather than Directive 2001/83/EC)	Accepted
Section 1	DE	<p>Further documents to be mentioned...? e.g. Eudralex, Notice to Applicants</p> <p>Directive 2001/839/EC</p> <p>The document is not adopted / published yet (compare 19th HMPWG meeting, Paris 2014).</p> <p>This document should be provided if reference is made. Is this intended?</p> <p>Data sources and steps of evaluation are detailed in the document "Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs", document compiled by DE in 2014 and presented in the "The third meeting of the subgroup FSD of the HMPWG", Teleconference 3rd April 2014, and at 19th HMPWG meeting in Paris 2014.</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p> <p>Accepted</p> <p>To be discussed</p> <p>Accepted</p>

Points to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin (July 2007)			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 2	UK	In section 2 refer to 'homeopathic stock' rather than 'compound'	Accepted
Section 2.2.	DE	According to the discussion and agreement of the HMPWG-Subgroup meeting in February 2016 in Bonn, the PtC 2007 including Annex 1 should be revised, hence, depicting the Decision Tree herein should be reconsidered.	Accepted

Data sources			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 3	DE	<p>See also Excerpt of section 1.) of the underlying document “Standard Procedure for Drafting ARs and Deriving FSDs”</p> <p>3.1. Data bases (non-hierarchical mentioning)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>for (basic search) monographs, medicinal products data consider : EMA, FDA, ESCOP, WHO,...</i> • <i>further (extended search) useful reference resources</i> <i>JECFFGA</i> <p>3.2. <i>Selection of search terms in combination with the substance to be evaluated</i> = headline for the following subordinate bullet points</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p> <p>Accepted</p>

General information			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 4.1 – Stock registration	DE	<p>The purpose of stock registration is to define a First Safe Dilution.</p> <p>It should be noted, that it can be referred to the FSD-list if available....</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Identification of the product Ethanol concentration and ratio drug / dried weight DEV? herbals Dilutions and pharmaceutical formulations expected by the laboratory. Please elaborate 	<p>Accepted</p> <p>Accepted This will be completed</p>
Section 4.1 – Stock registration	SE	<p>What is intended? Why introduce new concept? This is not mentioned by the directive. In the simplified registration, also combination products may be registered. What is intended?</p> <p>What of animal, animal parts, chemicals, micororganisms etc.?</p> <p>Position regarding the decision tree Very schematic. What is intended? Are these examples? Extend the description.</p> <p>Marketing authorization - one indication Not always. This may be a purely national decision if old rules or article 16.2 is used and should be described as such.</p>	<p>Accepted It is intended to consider all the cases; this will be modified.</p> <p>Accepted This will be modified</p> <p>Agreed This will be completed / modified</p> <p>Accepted</p>
Section 4.2 – Marketing authorization	DE	<p>The purpose of stock registration is to define a First Safe Dilution.</p> <p>It should be noted, that it can be referred to the FSD-list if available....</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Name of the stock - Also relevant here ➤ Ethanol concentration and ratio drug / dried weight - DEV (German abbreviation)? herbals... ➤ Dilutions and pharmaceutical formulations expected by the laboratory. Please elaborate 	<p>Accepted</p>

Pharmacological and Pharmacokinetic data			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 5	DE	More detailed reference to NtA	Accepted

Toxicological data			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 6.1. – Single-dose toxicity	DE	Merely relevant data should be mentioned where appropriate, as comprehensive acute toxicity data are beyond the scope here...	Accepted
Section 6.1. – Single-dose toxicity	SE	LD ₅₀ , TD _{L0} Not explained in abbreviations. Not well known toxicological terminology in given form. Are my assumptions correct or is something else intended?	Accepted
Section 6.3 - Genotoxicity	UK	If the in vitro tests or in vivo test are positive or equivocal, the tested drug will be regarded as genotoxic and FSD will be 12CH,	To be discussed Regarding the HMPWG subgroup meeting in Feb. 2016 in Bonn
Section 6.3 - Genotoxicity	DE	Reference to CHMP/ICH/126642/08 (ICH S2 (R1)) ICH M7? should be made	Accepted
Section 6.4 - Carcinogenicity	DE	Reference to ICH S1 A - C (R2) should be made Regarding “CH12 = D24” discussions, please consider the outcome of the HMPWG subgroup meeting in Feb. 2016 in Bonn. [CH12 = D24 poses a “zero-risk approach”; considerations on substance specific assessment (if data available), TTC applicability, PDE approach ... are deemed necessary to maintain consistency with current regulatory assessment (PtC 2007)]	Accepted Accepted

Toxicological data			
Section 6.5 – Reproductive and developmental toxicity	UK	If one or both studies are positive or equivocal, the tested drug will be regarded as reprotoxic and the first safe dilution will be 12CH.	To be discussed Regarding the HMPWG subgroup meeting in Feb. 2016 in Bonn
Section 6.5 – Reproductive and developmental toxicity	DE	Reference to ICH S5 should be made Regarding “12 CH” discussions, please consider the outcome of the HMPWG subgroup meeting in Feb. 2016 in Bonn	Accepted Accepted
Section 6.6. – Local tolerance	DE	Reference to GL currently under revision EMA/CHMP/SWP/2145/2000/Rev 1, April 2014 should be made	Accepted
Section 6.7. – Other toxicity studies	DE	Reference to ICH S10 and ICH S8 should be made	Accepted

Risk assessment			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Section 7	DE	See respective DE comments in the document HMPWG-Calculation of FSD - BE draft ver 1_DE	Accepted
Section 7	SE	It should be specified that the calculation of an FSD is not required within an application for authorisation or registration. The safety of the lowest degree of dilution within the application should be proven.	Accepted

References			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 8	DE	<p>This reference list is an excerpt of the DE “Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs”, presented by DE in the teleconference of April 2014</p> <p>References should be revised, as the list is last updated in 2014.</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p>

VII. Commentaires et réponses des Etats membres pour le calcul de la FSD à la réunion du HMPWG en avril 2016

15 April 2016
<doc ref>

Overview of comments received from HMPWG members on Calculation methods of FSDs

Written procedure decided by the HMPWG	30 May 2015
Discussion of written procedure by the HMPWG	12 November 2015
Discussion of the comments	15 April 2016
Adoption by written procedure by the HMPWG	

Overview of comments received

Organisations and/or individuals that commented on the draft document of Calculation methods of FSDs

	Organisations and/or individuals
1	Gwen Glasgow, Ireland member
2	Elizabeth GRIFFITHS, UK member
3	Christiane KIRCHNER, Germany member
4	Sandra HOLT, Sweden member
5	Anna Maria Serrilli, Italy member

GENERAL COMMENTS		
Interested party	Comment and Rationale	Outcome
IR	<p>Thank you for the enclosed documents, well done they are excellent.</p> <p>I do not have any changes to propose.</p>	<p>Accepted</p> <p><i>Thanks a lot !</i></p>
UK	<p>Tables 1 and 2 referred in section 2.1 should be included in the document</p>	<p>Accepted</p>
SE	<p>General comment: This draft is very raw and contains unfinished schematic descriptions under several headings. I assume that the discussion will be on the structure of the document and that it will be further developed for the next read through.</p> <p>I find it odd to name this document "Structure of module 4" without applying and explaining the headings used under module 4 (and module 2.4) given in annex 1 of the directive.</p> <p>Since only the directive for human medicinal products is referred it should be mentioned that this document is not intended for products for veterinary use.</p>	<p>Agreed</p> <p>The present aim is to discuss about the concern of this kind of document. Obviously it must be completed.</p> <p>Accepted</p>
DE	<p>The purpose of this document is unclear.</p> <p>The document contains a lot of redundant information (PtC, Q&A-Documents, EMA-Documents).</p>	<p>To be discussed</p> <p>Interest of this document ?</p>

Introduction			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 1	DE	<p>One FSD is applicable per stock As a FSD differs according to the manufacturing method used it should be discussed to establish FSDs related to various manufacturing methods.</p> <p>Document “Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs” The document is not adopted / published yet (compare 19th HMPWG meeting, Paris 2014)</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p>
Section 1	SE	<p>Document only for assessors or to publish also for stakeholders? If it is intended also for stakeholders it needs to be specified that an FSD is not mandatory within an application for authorisation or registration. Only the safety of the lowest degree of dilution in the application needs to be proven.</p> <p>Human use and veterinary or only human use? All administration routes?</p> <p>Module 4 Rather as non-clinical summary under module 2.4 in my opinion. With study reports and bibliographical references in module 4.</p>	<p>To be discussed</p> <p>For veterinary use too FSD for a route of administration</p> <p>Agreed</p>
Section 1	IT	<p>In all patient groups From the “<i>Introduction To The List Of First Safe Dilutions</i>” – Toxicological Considerations: If the use in children is intended the calculation of PDE can be adapted to the average body weight of the intended age group. This is only possible if no toxicological effects on developing organ systems have been detected. As the used methodology is not applicable for preterm babies, first safe dilutions of homeopathic preparations of botanical, mineral and chemical origin are not applicable for this age-group.</p>	<p>To be discussed</p>

Points to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin (July 2007)			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Section 2	UK	In section 2 refer to 'homeopathic stock' rather than 'compound'	Accepted
Section 2.1.	IT	<p>10 mL of oral solution or in 10 g of trituration We do not understand why we use 10 g or 10 mL for the FSD calculation because the PDE, TTC or LHRD/100 are already strictly referred to the substance.</p> <p>Table 2 We do not understand very well the utility of this table because the toxicological parameters are independent to the manufacturing method.</p>	<p>See the comment from DE Regarding the factor 1/10 (see the "Points to Consider"), 10 mL of MT, or 10 g, contain are prepared from 1 g of Herbal or 10 g.</p> <p>To be discussed</p>
Section 2.2.	DE	<p>According to the discussions and agreement of the FSD-Subgroup meeting in February 2016 in Bonn the PtC 2007 including Annex 1 should be revised.</p> <p>Document "Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs" The document is not adopted / published yet (compare 19th HMPWG meeting, Paris 2014)</p> <p>Decision tree According to the discussions and agreement of the FSD-Subgroup meeting in February 2016 in Bonn the PtC 2007 including Annex 1 should be revised.</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p> <p>Accepted</p>
Section 2.2.	SE	<p>"Standard Procedure for Drafting ARs and Deriving FSDs" Why two documents on same issue?</p>	It is a sole drafted document

Parameters to be taken into account			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Section 3.1.	DE	<p>These parameters are PDE, LHRD or TTC The document should mention the more appropriate general term threshold LIMIT PARAMETERS e.g. PDE, ADI, TDI, RfD etc. from recognized scientific bodies, international organizations</p> <p>Herbal species Unclear why only herbals are addressed</p> <p>“e.g.” - please indicate that there exist other methods.</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p> <p>Accepted</p>
Section 3.1.	IT	<p>Therefore some information have to be comparable as herbal species, part and state of the plant used for extraction, extraction solvent These parameters are clearly defined and related to a specific substance and not to its extraction method or whatever.</p> <p>- Method 1.1.5– German Pharmacopeia Is it the only method to be considered?</p>	<p>Accepted</p> <p>It is the method 1.1.8 (comment from DE)</p>
Section 3.3. - TTC		<p>According to section 3.2 of the “Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin” (PtC, July 2007), the TTC value has to be taken as reference for the determination of FSD of stocks based on genotoxic raw material homeopathic medicinal products (see the document “Questions and Answers on First Safe Dilutions”).</p>	<p>Accepted</p>

General information			
Section number and heading	Interested party	Comment and Rationale	Outcome
Section 4.1 – Methods of preparation	DE IT	<p>Regarding the factor 1/10 (see the “Points to Consider”), 10 mL of MT, or 10 g, contain are prepared from 1 g of Herbal or 10 g.</p> <p>- <i>Method 1.1.58. – German Pharmacopeia</i></p> <p>Method 1.1.5. – German Pharmacopeia</p> <p>Is it the only method to be considered?</p>	<p>Accepted</p> <p>Accepted</p>
Section 4.2	DE IT	<p>In the case of a powder trituration In the formula, 10 g is related to the stock = unpotentized substance</p> <p>In the case of a solid preparation Method B</p> <p>We consider the calculation with method A more clear because is referred only on toxicological data commonly accepted by scientific community and free of interpretations and misunderstanding.</p>	<p>Accepted</p> <p>To be discussed</p>
Section 4.3	DE IT	<p>In the case of a solution dilution Methods A and B</p> <p>This only works in case of a mother tincture according to method 1.1.10 Ph. Eur.. Calculations for the other methods should be added here, not only under item 7</p> <p>In the case of a liquid preparation <i>Method B</i></p> <p>We consider the calculation with method A more clear because is referred only on toxicological data commonly accepted by scientific community and free of interpretations and misunderstanding.</p>	<p>Accepted</p> <p>To be discussed</p>

Risk assessment and calculation of the safety margin			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Section 5	DE	<p>Risk is assessed by calculating the safety margin between the safe dose (PDE, TTC, LHRD/100 and other suitable limit values, see above)</p> <p>The safety margin is used to be at least 10</p> <p>The limit parameters i.e. acceptable intakes/amounts are the actual starting values for the calculation of an FSD, hence, no (additional) safety margin approach appears necessary, as the underlying limit values address all required uncertainties.</p> <p>(direct conversion of the acceptable amount/limit value/PDE... into an FSD)</p>	<p>Accepted</p> <p>This will be adjusted</p>
Section 5	IT	<p>We do not understand the justification of the safety margin and of its minimal value.</p>	To be justified

References			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Section 6	DE	<p>This reference list is an excerpt of the DE “Standard Procedure for Deriving FSDs and Drafting ARs”, presented by DE in the teleconference of April 2014</p> <p>References should be revised, as the list is last updated in 2014.</p>	Accepted

Examples			
Section number and heading	Interest ed party	Comment and Rationale	Outcome
Section 7.4.	SE	<p>Simple rule of three</p> <p>The expression has many different meanings and should perhaps be explained in this context</p>	Will be explained
Section 7.4.	IT	<p style="text-align: right;">Safe content</p> <p style="text-align: center;">FSD = -----</p> <p style="text-align: center;">----</p> <p style="text-align: center;">10 g or 10</p> <p>mL</p> <p>Please provide the rationale of 10g or 10 mL</p>	See the comment from DE

NON CLINICAL REGULATORY RULES ON HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCTS

The homeopathic medicinal products are subjected to specific regulatory rules: marketing authorization for drugs and registration for unitary stocks. The registration enables the marketing of several formulations with a first defined dilution (FSD – *First Safe Dilution*). Otherwise herbal medicinal drugs require non clinical data more precise than homeopathic medicinal products. The herbal drugs precedence of use allows to justify their efficacy but not their safety. In this context, further data can be claimed for a marketing authorization, and the company must complete the bibliographic data. The mother tinctures (MT) are concentrated and subjected to a marketing authorization. However, regarding the non-clinical requirements for herbal medicinal drugs, the content of the module 4 can be improved. In order to upgrade the non-clinical assessment of the homeopathic files (drugs and unitary stocks), we have suggested: a) a simplification of the PtC tables, b) the content of the module 4, making clear the non-clinical requirements, c) the detail of the FSD calculation.

BEX Sophie

LA REGLEMENTATION DE L'EVALUATION NON CLINIQUE DES MEDICAMENTS ET PRODUITS HOMEOPATHIQUES

DIRECTEUR DE THESE : Dr BOUTET Elisa

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Toulouse le 30/09/2016

RESUME

Les médicaments et souches homéopathiques sont soumis à une réglementation particulière : les médicaments sont soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les souches unitaires à un enregistrement. L'enregistrement permet la commercialisation de plusieurs formes galéniques avec un premier degré de dilution défini (FSD – *First Safe Dilution*). Par ailleurs, les médicaments à base de plantes sont soumis à des prérequis non cliniques plus précis que les médicaments homéopathiques. Pour ces produits, l'antériorité d'usage d'un médicament est autorisée pour justifier de son efficacité mais pas de sa sécurité. Dans ce contexte, des données supplémentaires peuvent être demandées lors d'une demande d'AMM, et le laboratoire doit compléter les données bibliographiques. Les teintures mères (TM) sont par leur concentration soumises à une AMM pour médicament homéopathique. Cependant, en s'inspirant des prérequis non cliniques pour les médicaments à base de plantes, il est possible d'améliorer le contenu du module 4 (données non cliniques) des dossiers d'AMM et d'enregistrement. Pour optimiser l'évaluation non clinique des dossiers en homéopathie (pour des souches et pour des médicaments), nous avons proposé : a) une simplification des tableaux du *Points to Consider* (PtC), document équivalent des lignes directrices en homéopathie, b) le contenu du module 4, précisant les prérequis pour la partie non clinique lors de dépôt de dossier d'AMM ou d'enregistrement, c) le détail du calcul de la FSD.

NON CLINICAL REGULATORY RULES ON HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCTS

Résumé en anglais (à la dernière page)

MOTS-CLES :

Pharmacie, Toxicologie, Réglementaire, Homéopathie, Médicaments homéopathiques, Souches homéopathique, Teinture mère, Médicaments à base de plantes, Autorisation de mise sur le marché

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie
