

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1	Terminologie et définitions	3
1.1.1	Phyto-médicaments	3
1.1.2	Phyto-médicaments contenant un nouveau principe actif	3
1.1.3	Préparation de comparaison	3
1.1.4	Équivalence thérapeutique	3
1.1.5	Équivalence pharmaceutique	3
1.2	Abréviations	4
2	Introduction et objet	4
3	Champ d'application	5
4	Bases légales	5
5	Exigences générales et principes d'examen	6
5.1	Principes généraux	6
5.1.1	Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées	6
5.1.2	Nouvelles données obtenues pendant la procédure de demande	7
5.1.3	Exigences en matière de déclaration	7
5.1.4	Exigences en matière d'information sur le médicament	9
5.1.5	Exigences en matière d'emballage	10
5.1.6	Exigences postérieures à la délivrance de l'autorisation	10
5.1.7	Exigences en matière de documentation	10
5.2	Demandes d'autorisation pour des associations médicamenteuses fixes	10
5.3	Délais	10
5.4	Émoluments	11
6	Procédure d'autorisation ordinaire	11
6.1	Principes généraux	11
6.1.1	Exigences relatives aux essais effectués avec le médicament dans des groupes d'âge particuliers	11
6.1.2	Exclusivité des données	12
6.2	Documents administratifs (module 1)	12
6.2.1	Environmental Risk Assessment (ERA, module 1.6)	12
6.3	Vues d'ensemble et résumés (module 2)	12
6.3.1	Quality Overall Summary (module 2.3)	12
6.3.2	Nonclinical Overview (module 2.4)	12
6.3.3	Clinical Overview (module 2.5)	12
6.3.4	Nonclinical Summary (module 2.6)	13
6.3.5	Clinical Summary (module 2.7)	13
6.4	Qualité (module 3)	13
6.4.1	Généralités	13

6.4.2	Documentation de la qualité du principe actif (module 3.2.S).....	14
6.4.3	Documentation de la qualité du produit fini (module 3.2.P).....	15
6.4.4	Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité (module 3.2.A.2).....	16
6.5	Documentation non clinique (module 4).....	16
6.6	Documentation clinique (module 5).....	16
7	Procédure d'autorisation simplifiée	17
7.1	Principes généraux.....	17
7.1.1	Demandes d'autorisation pour des phyto-médicaments contenant un principe actif connu .	17
7.1.2	Demandes d'autorisation pour des phyto-médicaments à l'usage bien établi.....	17
7.1.3	Demandes d'autorisation pour des phyto-médicaments d'usage traditionnel	17
7.1.4	Preuve de la comparabilité	18
7.1.5	Associations médicamenteuses fixes	18
7.1.6	Exclusivité des données	18
7.2	Documents administratifs (module 1).....	19
7.3	Vues d'ensemble et résumés (module 2).....	19
7.3.1	Quality Overall Summary (module 2.3)	19
7.3.2	Nonclinical Overview (module 2.4).....	19
7.3.3	Clinical Overview (module 2.5)	19
7.3.4	Nonclinical Summary (module 2.6)	20
7.3.5	Clinical Summary (module 2.7).....	20
7.4	Qualité (module 3).....	21
7.5	Documentation non clinique (module 4).....	21
7.6	Documentation clinique (module 5).....	21
8	Annexes	22
8.1	Directives internationales générales	22
8.2	Directives relatives à la qualité	22
8.3	Directives non cliniques	22
8.4	Directives cliniques.....	23
9	Résumé des exigences relatives aux modules 2 à 5.....	24
9.1	Exigences applicables à toute demande d'autorisation dans le cadre d'une procédure ordinaire selon l'art. 11 LPT.....	24
9.2	Exigences applicables à toute demande d'autorisation de mise sur le marché dans la procédure simplifiée selon l'art. 14, let. c ^{bis} LPT.....	24
9.2.1	Phyto-médicaments contenant un principe actif connu	24
9.2.2	Phyto-médicaments à l'usage bien établi	24
9.2.3	Phyto-médicaments d'usage traditionnel.....	24
9.3	Exigences pour la demande d'autorisation d'une nouvelle association médicamenteuse fixe	25
9.3.1	Nouvelle association médicamenteuse fixe (sans référence à un usage traditionnel)	25
9.3.2	Nouvelle association médicamenteuse fixe avec référence à un usage traditionnel	26

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
3.0	05.12.2020	Adaptation du champ d'application, ajout d'exemples au chapitre 5.1.3 « Exigences en matière de déclaration » et précision des exigences applicables aux associations médicamenteuses fixes (chapitre 9.3)	rin
2.0	24.10.2019	Chapitre 5.1.3 : apport de compléments ou de précisions aux exigences en matière de déclaration.	rin
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	rin

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Phytomédicaments

Les phytomédicaments sont des médicaments avec mention de l'indication ne contenant comme principes actifs qu'une ou plusieurs substances végétales ou préparations végétales et qui ne sont pas classifiables dans les médicaments de la médecine complémentaire (art. 4, al. 1, let. a^{quinquies} LPT^h).

Ne sont pas considérés comme des phytomédicaments :

- les médicaments ayant pour principe actif des substances végétales pures isolées (p. ex. atropine, digoxine) ;
- les médicaments ayant des principes actifs synthétiques ou partiellement synthétiques, même s'ils sont synthétisés à partir de matières premières végétales (p. ex. codéine, troxérutine ou menthol) ;
- les médicaments contenant en outre des vitamines ou des minéraux comme principes actifs.

1.1.2 Phytomédicaments contenant un nouveau principe actif

Une substance végétale ou une préparation végétale ont valeur de nouveaux principes actifs s'ils ne sont pas présents dans un médicament autorisé par Swissmedic¹ dans le cadre d'une procédure ordinaire selon l'art. 11 LPT^h et ne l'ont jamais été.

1.1.3 Préparation de comparaison

Une préparation de comparaison est un médicament servant de référence dans le cadre d'une procédure d'autorisation simplifiée d'un phytomédicament.

1.1.4 Équivalence thérapeutique

L'équivalence thérapeutique désigne un profil d'efficacité et de sécurité de deux médicaments similaire dans certaines limites. L'équivalence thérapeutique est démontrée dans le cadre d'études cliniques, en utilisant des schémas d'études adaptés et des méthodologies correspondantes.

1.1.5 Équivalence pharmaceutique

Des phytomédicaments présentent une équivalence pharmaceutique s'ils contiennent une quantité comparable d'un principe actif végétal comparable, si leur voie d'administration est la même et s'il existe des indications d'une libération et d'une distribution du principe actif comparables dans l'organisme.

¹ L'autorisation par Swissmedic équivaut à un enregistrement par l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM).

1.2 Abréviations

Al.	Alinéa
Ann.	Annexe
Art.	Article
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CEP	Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne)
Ch.	Chiffre
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain) de l'EMA
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain)
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Comité des médicaments à usage vétérinaire) de l'EMA
DER	Rapport drogue/extrait
DMF	Drug Master File
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
ERA	Environmental Risk Assessment (évaluation de l'impact environnemental)
FDA	Food and Drug Administration
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products (Comité des médicaments à base de plantes) de l'EMA
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain)
Let.	Lettre
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT _h ; RS 812.21)
NO(A)EL.	No Observed (Adverse) Effect Level
OAMédcophy	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 7 septembre 2018 sur l'autorisation simplifiée et la procédure de déclaration des médicaments complémentaires et des phytomédicaments (RS 812.212.24)
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (OASMéd; RS 812.212.23)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22)
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques s'appliquant à l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires)

2 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire décrit les exigences en matière de documentation pour l'autorisation des phytomédicaments. Il s'agit en l'occurrence d'un guide qui s'adresse aux organes administratifs et ne fixe donc pas directement de droits et d'obligations pour les particuliers. Pour Swissmedic, ce guide complémentaire servira avant tout d'outil pour appliquer de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement les dispositions légales concernant l'autorisation. Pour les tiers, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire conformément à la pratique de Swissmedic.

3 Champ d'application

Le présent guide complémentaire concerne la nouvelle autorisation de phytomédicaments au sens de l'art. 4, al. 1, let. a^{quinquies} LPT^h.

Les extensions d'autorisations et les demandes de modifications concernant les phytomédicaments sont régies par le Guide complémentaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*.

Les renouvellements d'autorisations et les renoncements à des autorisations de phytomédicaments sont réglementés par le Guide complémentaire *Renouvellement d'autorisation et renoncement, changement de statut entre autorisation principale et autorisation d'exportation HMV4*.

Les prescriptions du chapitre « Exigences en matière de déclaration » s'appliquent en outre à d'autres catégories de médicaments, dans la mesure où un renvoi correspondant figure dans le guide complémentaire concerné.

4 Bases légales

La procédure d'autorisation de phytomédicaments repose notamment sur les bases légales suivantes:

Loi sur les produits thérapeutiques (LPT^h)

Art. 10	Conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché
Art. 11	Demande d'autorisation de mise sur le marché
Art. 14 para. 1 let. c ^{bis}	Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché
Art. 14a para. 1 let. e	Demande d'autorisation de mise sur le marché dans la procédure simplifiée

Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd)

Art. 2	Conditions générales
Art. 3	Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques
Art. 4	Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques
Art. 5	Documentation sur les essais cliniques
Art. 6	Exigences particulières pour les associations médicamenteuses fixes
Art. 7	Documentation sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques (médicaments à usage vétérinaire)
Art. 8	Documentation sur l'innocuité (médicaments à usage vétérinaire)
Art. 9	Documentation sur l'innocuité et les résidus lors d'études sur des animaux de rente
Art. 10	Admissibilité de substances pharmacologiquement actives et proposition de délais d'attente
Art. 11	Documentation sur les études précliniques et les essais cliniques (médicaments à usage vétérinaire)

Ordonnance sur les médicaments complémentaires et les phytomédicaments (OAMédcopy)

Art. 5	Principe de l'autorisation simplifiée
Art. 6	Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques
Art. 7	Preuve des effets thérapeutiques et de la sécurité
Art. 9	Documentation analytique, chimique et pharmaceutique
Art. 10	Documentation pharmacologique et toxicologique
Art. 11	Documentation clinique

5 Exigences générales et principes d'examen

5.1 Principes généraux

Pour l'examen des dossiers de demande dans le cadre du présent guide complémentaire, Swissmedic s'appuie sur l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, reflété par la version à jour

- de la pharmacopée,
- des directives pertinentes (Guidelines) de l'International Council of Harmonisation (ICH) ou du VICH, du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) européen, du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) européen et du Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) européen,
- ainsi que des monographies communautaires de plantes médicinales (*European Union herbal monograph*) et de la liste européenne des plantes (*European Union list entry*) publiées par l'Union européenne (UE).

Avant de déposer sa demande, le requérant peut demander des conseils scientifiques à Swissmedic, afin de clarifier d'éventuelles questions (Scientific Advice Meeting). Une telle démarche ne préjuge cependant en rien des conclusions de l'évaluation du dossier qui sera faite par Swissmedic.

5.1.1 Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées

Si un requérant se réfère à des données scientifiques librement accessibles à titre de preuves, elles doivent d'une part se référer au médicament et à l'indication faisant l'objet de la demande et, d'autre part, être suffisamment détaillées pour permettre l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité.

La force probante des preuves scientifiques utilisées dépend avant tout de la qualité et du volume des données, ainsi que de la cohérence des conclusions à en tirer.

Les critères de qualité suivants ont valeur de directive pour l'examen :

- les critères de sélection utilisés pour compiler la littérature (stratégie de recherche, liste des bases de données consultées, prestataires) sont présentés de façon transparente et compréhensible ;
- les résultats favorables sont intégrés dans l'analyse au même titre que ceux qui le sont moins, et les résultats contradictoires sont discutés ;
- les publications citées (en règle générale le texte intégral des publications originales) sont conformes à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques et sont publiées pour la plupart dans des revues spécialisées évaluées par les pairs (*peer review*) ;
- on peut déduire des études citées si elles ont été réalisées en conformité avec les BPC/BPL. Les publications sont par ailleurs suffisamment détaillées, pour que les résultats puissent être extrapolés à la préparation faisant l'objet de la demande de manière suffisamment sûre ;
- les résultats d'éventuelles études épidémiologiques (notamment celles dont la structure est comparable) ont été soumis pour compléter les données provenant d'essais cliniques contrôlés publiés. La transmissibilité des principales données-clés (comme la préparation utilisée, l'indication, le dosage, la forme pharmaceutique, la recommandation posologique et le mode d'administration revendiqués) à la préparation présentée a été établie ;
- en cas de référence aux monographies communautaires de plantes médicinales ou aux rapports d'évaluation reposant sur l'état actuel des connaissances, Swissmedic renonce à la présentation de la littérature originale sur laquelle s'appuie le dossier, mais se réserve le droit de demander les documents ultérieurement, le cas échéant ;
- les publications scientifiques et données de la littérature sont soumises et référencées dans leur intégralité et non pas simplement sous forme d'extraits.

Si plus de douze mois se sont écoulés entre les recherches et la date de dépôt de la demande d'autorisation, un supplément est attendu, afin de mettre à jour le document principal ou de justifier pourquoi des données et enseignements plus récents n'ont pas été pris en compte.

5.1.2 Nouvelles données obtenues pendant la procédure de demande

Les nouveaux aspects relatifs à l'efficacité et à la sécurité du médicament faisant l'objet de la demande doivent être envoyés spontanément et au fur et à mesure, et la documentation doit être complétée en conséquence. Il ne doit toutefois pas s'agir d'une amélioration subséquente du dossier soumis (au sens d'une « *rolling submission* »). Ainsi, ne peuvent être versées ultérieurement à la partie Qualité que des données de stabilité à long terme ou des données de validation issues de la production.

Les données sur les essais cliniques qui n'étaient pas encore finalisées avant le dépôt de la demande alors que la fin de l'étude approchait ne sont pas considérées comme un envoi complémentaire au sens de « nouvelles données obtenues pendant le traitement de la demande ». Les envois de données supplémentaires qui imposent une réévaluation entraînent en règle générale un report de délai et, le cas échéant, une facturation du surcroît de travail occasionné (voir aussi à ce sujet le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*).

5.1.3 Exigences en matière de déclaration

Les exigences relatives à la déclaration des principes actifs et des excipients pharmaceutiques sont décrites à l'annexe 3 OEMéd.

La déclaration des substances et préparations végétales est fondée sur la directive de l'EMA *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*.

Pour les substances et préparations végétales, il convient en particulier de respecter les règles suivantes :

- pour les substances végétales ainsi que pour les préparations végétales qui sont utilisées comme principe actif, le nom botanique de la plante d'origine et la partie de la plante utilisée doivent être indiqués ;
- le nom utilisé pour les substances et préparations végétales faisant l'objet d'une monographie dans la pharmacopée (Ph. Eur. ou Ph. Helv.) doit correspondre à celui de la monographie ;
- les exigences déclaratives de la monographie « *Plantarum medicinalum extracta* » de la Ph. Eur. s'appliquent aux extraits végétaux. Il convient par principe d'indiquer la quantité d'extrait natif ainsi que le rapport drogue/extrait.

Pour les extraits fixes, il n'est pas nécessaire d'indiquer le rapport drogue/extrait ;

- les quantités doivent être indiquées en mg par unité de dosage ou en mg par ml, resp. en mg par g ;
- pour les médicaments contenant de l'alcool et destinés à une administration orale, la teneur en alcool doit être donnée en degré alcoolique dans le produit fini ;
- les mentions dans l'information sur le médicament doivent correspondre à la déclaration dans le formulaire *Déclaration complète HMV4* et être conformes aux exigences de la directive de l'EMA *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*.

La dénomination latine du principe actif doit correspondre à la dénomination de la substance ou de la préparation végétale dans la pharmacopée.

Les principes actifs végétaux doivent être désignés dans les langues officielles tel que présenté dans l'exemple suivant :

	Préparation / partie de la plante	Dénomination latine de la plante d'origine et de la partie de la plante (entre parenthèses, plante d'origine en italique)	Pour les extraits : rapport drogue-extrait natif, agent d'extraction.
	Poudre de racine de valériane ou racine de valériane en poudre	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	

Extrait sec de racine de valériane		(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	Rapport drogue/extrait : 3 - 6 :1 Agent d'extraction éthanol 70 % (V/V)
	Teinture de racine de valériane	(<i>Valeriana officinalis</i> L., radix)	Rapport drogue/extrait : 1 : 4,0 - 4,5 Agent d'extraction éthanol 70 % (V/V)
Huile essentielle de menthe poivrée		(<i>Mentha x piperita</i> L., aetheroleum)	

- Si la place est insuffisante, il est possible d'opter pour la forme abrégée de la dénomination latine pour indiquer la composition du médicament sur les éléments d'emballage. Elle doit alors correspondre à la dénomination de la préparation ou de la substance végétale dans la pharmacopée :

Monographie de la pharmacopée	Forme abrégée possible	Pour les extraits : rapport drogue-extrait natif entre parenthèses
Valerianae radix (Ph. Eur.)	Valerianae radicis pulvis	
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (Ph. Eur.)	Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum	(3 - 6 :1)
Valerianae tinctura (Ph. Eur.)	Valerianae tinctura	(1: 4,0 - 4,5)
Menthae piperitae aetheroleum (Ph. Eur.)	Menthae piperitae aetheroleum	

- Pour les phytomédicaments, mentionner le principe actif sous la dénomination du médicament n'est pas obligatoire, mais recommandé. Dans ce cas, le principe actif doit être indiqué dans les langues officielles et la dénomination utilisée doit correspondre à la dénomination de la préparation ou de la substance végétale dans la pharmacopée. Pour les extraits, il n'est pas nécessaire de mentionner le type d'extrait (sec, liquide), ni l'agent d'extraction (forme abrégée) :

Monographie de la pharmacopée	Forme abrégée, dans deux langues officielles
Valerianae radix (Ph. Eur.)	Poudre de racine de valériane
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (Ph. Eur.)	Extrait de valériane
Valerianae tinctura (Ph. Eur.)	Teinture de valériane
Menthae piperitae aetheroleum (Ph. Eur.)	Huile essentielle de menthe poivrée

Exemples :

Capsules contenant 300 mg de racine de valériane en poudre

- Formulaire *Déclaration complète HMV4* :
Valerianae radicis pulvis 300 mg
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
- Information sur le médicament :
Une capsule contient 300 mg de racine de valériane en poudre (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix).

- Sur les éléments d'emballage, la composition peut être indiquée au moyen de la forme abrégée suivante :
300 mg de Valerianae radices pulvis
- Forme abrégée pour indiquer le principe actif sous la dénomination du médicament :
Poudre de racine de valériane

Comprimé contenant 160 mg d'extrait sec natif de racine de valériane

- Formulaire *Déclaration complète HMV4* :
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum 160 mg
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
DER: 3 - 6 :1
Agent d'extraction éthanol 70 % (V/V)
- Information sur le médicament :
Un comprimé contient 160 mg d'extrait sec de racine de valériane (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), rapport drogue/extrait 3 - 6 :1, agent d'extraction éthanol 70% (V/V)
- Sur les éléments d'emballage, la composition peut être indiquée au moyen de la forme abrégée suivante :
160 mg Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum (3 - 6 :1)
- Forme abrégée pour indiquer le principe actif sous la dénomination du médicament :
Extrait de valériane

Teinture de valériane

- Formulaire *Déclaration complète HMV4* :
Valerianae tinctura 1 ml / ml
(*Valeriana officinalis* L. s.l., radix)
DER: 1: 4.0 – 4.5
Extraction solvant éthanol 70 % (V/V)
- Information sur le médicament :
1 ml (correspond à ... g) de solution contient 1 ml de teinture de racine de valériane (*Valeriana officinalis* L. s.l., radix), DER 1 : 4,0 - 4,5, agent d'extraction éthanol 70 % (V/V).
- Sur les éléments d'emballage, la composition peut être indiquée au moyen de la forme abrégée suivante :
1 ml Valerianae tinctura (1: 4.0 - 4.5)
- Forme abrégée pour indiquer le principe actif sous la dénomination du médicament :
Teinture de valériane

Solution pour application cutanée contenant de l'huile essentielle de menthe poivrée

- Formulaire *Déclaration complète HMV4* :
Menthae piperitae aetheroleum 0,1 mg / ml
(*Mentha x piperita* L., aetheroleum)
- Information sur le médicament :
1 ml de liquide à ingérer contient 0,1 mg d'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha x piperita* L., aetheroleum).
- Sur les éléments d'emballage, la composition peut être indiquée au moyen de la forme abrégée suivante :
0,1 mg de Menthae piperitae aetheroleum par ml
- Forme abrégée pour indiquer le principe actif sous la dénomination du médicament :
Huile essentielle de menthe poivrée

5.1.4 Exigences en matière d'information sur le médicament

Les exigences en matière d'information sur le médicament sont décrites dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* ainsi que dans le Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4* et dans le Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage vétérinaire HMV4*.

5.1.5 Exigences en matière d'emballage

Les exigences en matière d'emballage sont décrites dans le guide complémentaire *Emballage des médicaments à usage humain HMV4* et dans le Guide complémentaire *Emballage des médicaments à usage vétérinaire HMV4*.

5.1.6 Exigences postérieures à la délivrance de l'autorisation

La décision d'autorisation d'un médicament à base de plantes contenant un nouveau principe actif est assortie de l'obligation pour le titulaire de l'autorisation de remettre des rapports périodiques sur la sécurité (Periodic Safety Updates, PSUR). Pendant les quatre ans suivant la décision d'autorisation, le titulaire de l'autorisation est tenu de fournir, périodiquement et spontanément, un rapport sur la sécurité et le rapport bénéfice/risque du médicament (art. 59 OMéd).

Par principe, les médicaments à base de plantes contenant un nouveau principe actif qui bénéficient d'une autorisation simplifiée en raison d'un usage traditionnel ou d'un statut d'usage bien établi (« *well established use* ») ne sont soumis à aucune obligation de PSUR. En vertu de l'art. 16, al. 1 LPT, Swissmedic peut prononcer une obligation de PSUR au cas par cas.

5.1.7 Exigences en matière de documentation

a) Documentation analytique, chimique et pharmaceutique

Une documentation complète relative à la qualité doit être présentée, conformément à l'art. 3 OEMéd (et à l'art. 7 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire).

b) Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques

La pharmacologie et la toxicologie d'un phytomédicament doivent être entièrement justifiées conformément à l'art. 4 OEMéd (et aux art. 8 et 9 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire). Il est possible de faire référence à des données bibliographiques pour les principes actifs et excipients végétaux suffisamment connus sur le plan toxicologique.

Pour les médicaments destinés aux animaux de rente, il doit en outre être démontré que ceux-ci ne contiennent que des principes actifs mentionnés parmi les substances pharmacologiquement actives admises dans la législation sur les denrées alimentaires. Le cas échéant, des délais d'attente doivent être proposés et justifiés en conséquence (art. 10 OEMéd).

c) Documentation sur les essais cliniques

Le requérant peut présenter une documentation bibliographique dans la mesure où la littérature scientifique publiée justifie suffisamment les essais cliniques et si les résultats peuvent être transposés à la préparation faisant l'objet de la demande.

À défaut, les exigences fixées par l'art. 5 OEMéd (et l'art. 11 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire) doivent être satisfaites.

5.2 Demandes d'autorisation pour des associations médicamenteuses fixes

Les exigences ainsi que les documents requis pour des associations médicamenteuses fixes sont décrits à l'art. 6 OEMéd et à l'art. 14a OASMéd. La pertinence de l'association revendiquée doit être présentée, et l'efficacité et la sécurité doivent être démontrées par rapport à celles de ses différents composants.

Les exigences relatives aux associations médicamenteuses fixes sont décrites au chapitre « Associations médicamenteuses fixes » ainsi qu'en annexe, sous « Exigences pour la demande d'autorisation d'une nouvelle association médicamenteuse fixe ».

Les mélanges de thés ne doivent pas contenir plus de cinq principes actifs. Par ailleurs, il est possible d'ajouter des exhausteurs de goût et de couleurs comme excipients, dans la mesure où il est possible de justifier de manière plausible que ceux-ci n'impactent pas l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée. La proportion de l'ensemble de ces exhausteurs de goût et de couleurs ne doit pas dépasser 30 % du mélange de thés.

5.3 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*.

5.4 Émoluments

Les émoulements selon l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoulements (OE-Swissmedic, RS 812.214.5) s'appliquent.

6 Procédure d'autorisation ordinaire

6.1 Principes généraux

La demande d'autorisation pour un phytomédicament contenant un nouveau principe actif et pour lequel une autorisation est demandée selon l'art. 11 LPT_h doit comprendre une documentation complète et exhaustive sur la qualité, les données précliniques et les données cliniques conformément aux art. 2, 3, 4 et 5 OEMéd (et aux art. 2, 7, 8, 9, 10 et 11 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire). Cette documentation doit démontrer que le médicament en question est efficace et sûr dans l'indication revendiquée conformément au droit en vigueur et aux normes scientifiques reconnues, et qu'il présente un rapport bénéfice/risque favorable.

6.1.1 Exigences relatives aux essais effectués avec le médicament dans des groupes d'âge particuliers

Plan d'investigation pédiatrique

Swissmedic reconnaît la directive de l'ICH *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11*, qui décrit quand et dans quelle situation il convient de soumettre des données pédiatriques.

Une demande d'autorisation d'un phytomédicament contenant un nouveau principe actif et pour lequel une exclusivité des données est demandée doit être accompagnée d'un plan d'investigation pédiatrique au sens de l'art. 54a LPT_h. Pour de plus amples informations à ce sujet, voir le Guide complémentaire *Plan d'investigation pédiatrique HMV4*.

Données de patients âgés

Concernant les données de patients gériatriques exigées ou la transposabilité à la population gériatrique des données obtenues lors d'essais cliniques, il convient de se référer à la version en vigueur de la directive de l'ICH *Studies in Support of Special Populations Geriatrics E7*, reconnue par Swissmedic.

6.1.2 Exclusivité des données

Les documents présentés par le premier requérant dans le cadre de la procédure ordinaire d'autorisation de mise sur le marché, en particulier les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, sont protégés contre tout usage par des tiers. Voir le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*.

6.2 Documents administratifs (module 1)

Les exigences formelles générales applicables aux documents de la demande ainsi que les exigences formelles relatives au module 1 et à la lettre d'accompagnement sont définies dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et le tableau correspondant intitulé *Liste des documents à soumettre HMV4*.

6.2.1 Environmental Risk Assessment (ERA, module 1.6)

Toute demande d'autorisation d'un phytomédicament contenant un nouveau principe actif doit être accompagnée d'un *Environmental Risk Assessment (ERA)* ou d'un argumentaire expliquant pourquoi il est concrètement possible d'y renoncer.

6.3 Vues d'ensemble et résumés (module 2)

6.3.1 Quality Overall Summary (module 2.3)

Un résumé et une évaluation critique de toutes les données importantes du module 3 doivent être fournis sous forme de Quality Summary. Pour les médicaments à usage vétérinaire, le *Detailed And Critical Summary (DACs)* relatif à la qualité doit être présenté dans la partie 1c.

6.3.2 Nonclinical Overview (module 2.4)

Un *Nonclinical Overview (module 2.4)* doit être fourni. Ce document contient un résumé des données expérimentales et bibliographiques concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique (portant si possible sur les constituants ayant une activité thérapeutique reconnue ou participant à l'activité thérapeutique) et la toxicologie, conformément à la directive M4S de l'ICH, ainsi qu'une évaluation des risques du phytomédicament sur la sécurité des patientes et des patients.

Il doit comporter les points suivants :

- tableau récapitulatif des marges de sécurité entre les études expérimentales animales relatives à la sécurité (NO(A)EL de base) et l'exposition thérapeutique dans la pratique clinique ;
- informations sur la conformité aux BPL des études précliniques ;
- évaluation de l'importance en termes de sécurité de nouveaux excipients avec présentation d'études expérimentales, si nécessaire.

Pour les formes pharmaceutiques topiques, il est nécessaire de remettre des études expérimentales sur la tolérance locale du médicament (p. ex. études sur la tolérance ophtalmique et cutanée, détermination du potentiel sensibilisant et phototoxique) et sur de possibles risques en cas d'exposition systémique au principe actif.

Pour les médicaments à usage vétérinaire, les *Detailed And Critical Summaries (DACs)* relatifs à la sécurité et aux résidus doivent être présentés dans la partie 1c.

6.3.3 Clinical Overview (module 2.5)

Le *Clinical Overview* doit inclure un résumé des principales données sur l'efficacité et la sécurité qui permettent d'évaluer le médicament. Le contexte scientifique et médical, l'efficacité et la sécurité ainsi

que le rapport bénéfice/risque et l'importance médicale dans l'indication revendiquée et dans le groupe de patients cible doivent être évalués de manière critique et détaillée. L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est par ailleurs souhaitable.

La méthodologie des études utilisées ainsi que leurs résultats doivent être évalués de manière critique et comparés aux résultats publiés dans la littérature scientifique et reposant sur l'état actuel des connaissances.

Une documentation clinique complète reposant sur l'état actuel des connaissances (ne remontant pas à plus de 5 ans) et mentionnant tous les modules (modules 1, 2.5, 2.7, 5) doit être présentée, et un Clinical Expert disposant de qualifications suffisantes doit être désigné.

La documentation clinique doit contenir les éléments suivants :

- preuves de l'efficacité du médicament pour l'indication présentée, au travers d'au moins une étude clinique contrôlée de bonne qualité. Celle-ci peut être documentée par un Study Report ou avoir été publiée dans une revue spécialisée avec Peer Review ;
- une description claire du médicament / du principe actif utilisé dans l'étude / les études, y compris du DER et des excipients, du dosage et de la recommandation posologique. La population d'étude doit correspondre à celle de l'usage prévu ;
- un nombre suffisant de patients doit être inclus dans l'étude / les études, pour une pertinence statistique suffisante. Le critère d'évaluation primaire de l'étude / des études doit correspondre à l'indication présentée. La pertinence clinique du critère d'évaluation et l'ampleur de l'effet atteint doivent être documentées au travers de la littérature ou de directives d'associations professionnelles et suffisamment discutées ;
- dans le cadre de plusieurs études (regroupées éventuellement dans une méta-analyse), les conclusions scientifiques doivent être cohérentes, aucun résultat contradictoire ne doit être documenté;
- la documentation clinique inclut la preuve d'une recherche documentaire systématique utilisant des termes de recherche adaptés, concernant en particulier la sécurité et les risques, y compris pour une utilisation à long terme. La crédibilité scientifique des données antérieures doit être contrôlée;
- les méta-analyses, revues systématiques, études contrôlées et randomisées (RCT), études cas-témoins et études de cohorte donnent un *level of evidence* suffisant dans la mesure où elles ne présentent aucune carence méthodologique ;
- les études d'observation (observations pendant l'utilisation) et les rapports de cas évalués scientifiquement (casuistiques) peuvent être utilisés pour évaluer la sécurité. En tant qu'études non-confirmatoires, ces éléments ne conviennent pas pour prouver l'efficacité.

Pour les médicaments à usage vétérinaire, le *Detailed And Critical Summary* (DACS) relatif à l'efficacité doit être présenté dans la partie 1c.

6.3.4 Nonclinical Summary (module 2.6)

Des Nonclinical Written and Tabulated Summaries (module 2.6) conformes aux exigences de la directive M4S de l'ICH doivent être présentés.

6.3.5 Clinical Summary (module 2.7)

Un Clinical Summary (module 2.7) doit être présenté.

6.4 Qualité (module 3)

6.4.1 Généralités

La qualité analytique, chimique et pharmaceutique d'un phytomédicament doit être documentée conformément à l'art. 3 OEMéd (et à l'art. 7 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire). Les directives de l'ICH (respectivement du VICH) et de l'EMA en matière de qualité doivent être prises en compte (voir annexe, sous « Directives de qualité »).

La documentation des données analytiques, chimiques et pharmaceutiques est décrite dans la directive de l'ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality*. Les exigences spécifiques relatives à la documentation de la qualité d'un phytomédicament figurent dans la directive de l'EMA *Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/71049/2007*.

Les dispositions de la pharmacopée doivent être satisfaites pour les matières premières, les principes actifs, les produits intermédiaires, les excipients et pour le produit fini. Si des méthodes alternatives sont utilisées, leur équivalence avec les méthodes de la pharmacopée doit être démontrée.

S'agissant de la documentation relative à la qualité, tous les phytomédicaments sont soumis aux mêmes exigences, à savoir qu'il convient, par exemple, de présenter une documentation complète relative à la qualité même en cas d'autorisation simplifiée avec référence à une monographie du HMPC.

Les remarques ci-dessous sur les exigences en matière de documentation relative à la qualité ne sont pas exhaustives ; elles détaillent certains aspects choisis.

6.4.2 Documentation de la qualité du principe actif (module 3.2.S)

Drug Master File

S'il est fait référence à un Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF), il convient, pour les sections auxquelles le requérant ne peut avoir accès, de renvoyer à la Restricted Part du DMF / ASMF du fabricant concerné.

Pour de plus amples informations sur l'utilisation d'un DMF / ASMF, on se référera à l'article paru dans l'édition 01/2006 du Journal Swissmedic, p. 46-49, ainsi qu'à la *Guideline on Active Substance Master File Procedure* de l'EMA (CPMP/QWP/227/02).

Matière première végétale

Les prescriptions de la monographie générale de la Ph. Eur. *Herbal Drugs / Plantae medicinales* doivent être prises en compte. Dans la mesure où il existe une monographie spécifique dans la pharmacopée pour une matière première végétale donnée, les prescriptions correspondantes de cette monographie doivent être respectées. La/les plante(s) d'origine doit/doivent être mentionnée(s). L'origine géographique, l'obtention et la transformation de la matière première végétale doivent être documentées.

Fabrication du principe actif

La fabrication du principe actif doit être décrite de manière aussi bien narrative que schématique. Les contrôles réalisés en cours de fabrication doivent être documentés (spécifications, méthodes d'analyse et fréquences de contrôle, sous forme de tableau si possible). La taille de lot standard ou une taille initiale doivent être définies.

Le processus de fabrication doit être validé, le rapport de validation correspondant doit être disponible. En cas de renonciation à une validation, la renonciation doit être justifiée par une évaluation des risques inhérents à chaque étape de fabrication.

Caractérisation des contaminants

Les méthodes de contrôle des contaminants doivent être validées.

Contrôle du principe actif

Les prescriptions des monographies générales applicables de la Ph. Eur. doivent être prises en compte. La spécification du principe actif et une description des méthodes analytiques utilisées ainsi que les documents de validation des méthodes analytiques doivent être disponibles.

Les certificats d'analyse d'au moins deux lots de principe actif fabriqués dans un intervalle de temps réduit doivent être intégrés dans la documentation relative à la qualité, y compris les reproductions en couleurs des fingerprints chromatographiques sur couche mince et/ou des fingerprints en phase liquide à haute pression (HPLC) ou en phase gazeuse (GC).

Normes de référence pour le principe actif

Les substances de référence utilisées dans le cadre du contrôle du principe actif doivent être documentées.

S'agissant des substances de référence utilisées pour les déterminations de teneurs, les documents complets sur les étalons primaires utilisés doivent être présentés.

Réceptif pour le principe actif

Les documents relatifs au réceptif primaire présentent tout au moins les spécifications ainsi que les documents sur les matériaux utilisés et ceux justifiant de leur adéquation. Les déclarations de conformité requises doivent être jointes. Les interactions potentielles avec les matériaux du réceptif doivent être discutées, en particulier pour les principes actifs liquides et semi-solides.

Documents de stabilité pour le principe actif

Les données de stabilité du principe actif doivent être présentées. La période de *retest* revendiquée doit être justifiée. Les directives pertinentes de l'ICH (respectivement du VICH) et de l'EMA doivent être prises en compte.

6.4.3 Documentation de la qualité du produit fini (module 3.2.P)**Fabrication du produit fini**

La fabrication du produit fini doit être décrite de manière aussi bien narrative que schématique. Les contrôles réalisés en cours de fabrication doivent être documentés (spécifications, méthodes d'analyse et fréquences de contrôle, sous forme de tableau si possible). Une taille de lot standard et/ou la classe de taille de lot doivent être définies.

Le processus de fabrication doit être validé, le rapport de validation correspondant doit être disponible. La validation doit s'effectuer dans le respect de la *Guideline on process validation for finished products, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012*.

En cas de renonciation à une validation, la renonciation doit être justifiée en tenant compte de la forme pharmaceutique: une évaluation des risques inhérents à chaque étape de fabrication doit être effectuée, afin de montrer qu'il n'est pas nécessaire de procéder à une validation de la fabrication.

Excipients

Les excipients doivent être documentés au travers de spécifications et de méthodes d'analyse. Pour les excipients pour lesquels une monographie existe dans la pharmacopée, les prescriptions qui y figurent doivent être respectées ; un renvoi à la monographie est suffisant. Pour les excipients ne faisant pas l'objet d'une monographie dans la pharmacopée, un exemple de certificat d'analyse doit être présenté.

Contrôle du produit fini

Les spécifications et les méthodes d'analyse ainsi que les documents de validation de méthode doivent être disponibles. Lors de l'élaboration des spécifications, les prescriptions de la monographie de la Ph. Eur. concernée pour la forme pharmaceutique doivent être prises en compte.

Les exigences en matière de qualité microbiologique doivent satisfaire aux dispositions du chapitre 5.1.8 de la Ph. Eur. pour les formes pharmaceutiques orales. Sinon, les dispositions du chapitre 5.1.4 de la Ph. Eur. font foi.

Les certificats d'analyse d'au moins trois lots de production fabriqués dans un intervalle de temps réduit (au moins deux lots au moment de la soumission) doivent être intégrés dans la documentation relative à la qualité, y compris les reproductions en couleurs des fingerprints chromatographiques sur couche mince et/ou des fingerprints en phase liquide à haute pression (HPLC) ou en phase gazeuse (GC).

Normes de référence pour le produit fini

Pour les substances de référence utilisées dans le cadre du contrôle du produit fini, les exigences sont similaires à celles pour les substances de référence dans le cadre du contrôle du principe actif (voir « Normes de référence pour le principe actif »).

Réceptier pour le produit fini

Le réceptier primaire du produit fini est soumis aux mêmes exigences que le réceptier primaire du principe actif (voir **Réceptier pour le principe actif**).

Documents de stabilité du produit fini

La stabilité du produit fini doit être étudiée conformément aux directives de l'ICH (respectivement du VICH) et de l'EMA, et la durée de conservation revendiquée doit être justifiée.

Les résultats des contrôles doivent être clairement documentés sous forme de tableau. Pour les lots de stabilité, la date de fabrication, la taille des lots et le réceptier primaire correspondant doivent être mentionnés. Les reproductions en couleurs des fingerprints chromatographiques sur couche mince et/ou des fingerprints en phase liquide à haute pression (HPLC) ou en phase gazeuse (GC) correspondant aux différentes échéances de contrôle doivent être intégrées dans la documentation relative à la qualité.

Les résultats hors spécifications (*out of specification*), ainsi que les tendances et les évolutions significatives durant le stockage doivent être discutés.

Le cas échéant, il convient de contrôler la durée de conservation après ouverture. Un délai d'utilisation après ouverture justifié correspondant doit être revendiqué.

6.4.4 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité (module 3.2.A.2)

Tous les documents sur la sécurité virale et l'évaluation des risques d'EST doivent être présentés dans le module 3.2.A.2 accompagnés des certificats correspondants, pour autant qu'ils soient pertinents.

6.5 Documentation non clinique (module 4)

La documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques d'un médicament contenant un nouveau principe actif végétal doit être constituée conformément à l'art. 4 OEMéd (et aux art. 8 à 10 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire) et doit correspondre à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques. La directive M4S de l'ICH s'applique à la présentation. Les études doivent être menées conformément aux directives pertinentes de l'ICH (respectivement du VICH) et aux autres directives mentionnées en annexe. Quant aux études sur la sécurité, elles doivent être réalisées dans le respect des BPL.

Pour de plus amples informations sur la documentation selon le type de demande, il convient de se référer à l'annexe, section « Résumé des exigences relatives aux modules 2 à 5 ».

6.6 Documentation clinique (module 5)

La documentation relative aux essais cliniques d'un médicament contenant un nouveau principe actif végétal doit être constituée conformément à l'art. 5 OEMéd (et à l'art. 11 OEMéd pour les médicaments à usage vétérinaire). La présentation des données cliniques est décrite dans la directive de l'ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports)*.

Les rapports sur les études cliniques effectuées (par le requérant) pour la demande doivent être rédigés conformément aux exigences de la directive *E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports* de l'ICH.

Les études doivent être réalisées dans le respect des directives des BPC. En outre, d'autres directives de l'ICH (respectivement du VICH) ainsi que celles mentionnées en annexe doivent être prises en compte.

Les travaux publiés (tirés à part) doivent en principe être joints séparément, avec les indications correspondantes dans le résumé et dans la documentation originale. Pour de plus amples informations sur la documentation selon le type de demande, il convient de se référer à l'annexe, section « Résumé des exigences relatives aux modules 2 à 5 ».

7 Procédure d'autorisation simplifiée

7.1 Principes généraux

Pour les phyto-médicaments bénéficiant d'une procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché au sens de l'art. 14c^{bis} LPT^h, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, y compris l'ensemble des résultats sur les essais effectués dans des groupes particuliers de la population, peuvent être remplacés par une preuve bibliographique de l'efficacité et de la sécurité, à condition que tous les aspects relatifs à la sécurité et à l'efficacité du principe actif puissent être justifiés en se fondant sur des preuves scientifiques significatives (voir chapitre « Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées »).

Plan d'investigation pédiatrique

Il est possible de renoncer à un plan d'investigation pédiatrique au sens de l'art. 54a LPT^h.

Plan de pharmacovigilance

Il est possible de renoncer à un plan de pharmacovigilance au sens de l'art. 11, al. 2, let. a, ch. 5 LPT^h.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Il est possible de renoncer à un Environmental Risk Assessment (ERA).

7.1.1 Demandes d'autorisation pour des phyto-médicaments contenant un principe actif connu

L'autorisation d'un phyto-médicament comparable à un médicament déjà autorisé peut être demandée comme suit :

- une documentation complète relative à la qualité doit être présentée ;
- une documentation complète relative à la toxicologie et à la pharmacologie doit être présentée, conformément aux exigences prévues à l'art. 10 et à l'annexe 1, ch. 3 OAMédcopy ;
- une documentation clinique complète doit être présentée, y compris la preuve que le phyto-médicament est équivalent sur le plan thérapeutique ou pharmaceutique à un médicament autorisé (voir chapitre « Preuve de la comparabilité ») ;
- pour les aspects connus, il est possible de s'appuyer sur la préparation de comparaison autorisée ;
- pour les nouveaux aspects non encore autorisés en Suisse, il convient de présenter une preuve bibliographique (voir chapitre « Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées ») ou une preuve conformément au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».

7.1.2 Demandes d'autorisation pour des phyto-médicaments à l'usage bien établi

L'autorisation d'un phyto-médicament à l'usage bien établi (« *well established use* ») peut être demandée comme suit :

- une documentation complète relative à la qualité doit être présentée ;
- une documentation complète relative à la toxicologie et à la pharmacologie doit être présentée, conformément aux exigences prévues à l'art. 10 et à l'annexe 1, ch. 3 OAMédcopy ;
- une documentation clinique complète doit être présentée, y compris la preuve que le phyto-médicament est utilisé à des fins médicales depuis au moins 10 ans dans au moins un pays de l'UE/AELE ;
- il convient de démontrer que l'efficacité et la sécurité du principe actif est suffisamment documentée et généralement reconnue dans la littérature scientifique (voir chapitre « Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées ») ; à défaut, une preuve conformément au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire » doit être apportée.

7.1.3 Demandes d'autorisation pour des phyto-médicaments d'usage traditionnel

L'autorisation d'un phyto-médicament d'usage traditionnel peut être demandée comme suit :

- une documentation complète relative à la qualité doit être présentée ;
- une documentation complète relative à la toxicologie et à la pharmacologie doit être présentée, conformément aux exigences prévues à l'art. 10 et à l'annexe 1, ch. 3 OAMédcopy ;

- une documentation clinique complète doit être présentée, y compris la preuve que le phytomédicament ou un médicament comparable (préparation de comparaison) est utilisé à des fins médicales depuis au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans un pays de l'UE/AELE. Si une préparation de comparaison est utilisée, il convient d'apporter la preuve qu'elle est équivalente au phytomédicament présenté sur les plans thérapeutique et pharmaceutique (voir chapitre « Preuve de la comparabilité »).
- Il convient de démontrer que la sécurité du phytomédicament est suffisamment attestée et que l'efficacité est clairement plausible ; à défaut, une preuve conformément au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire » doit être apportée.

7.1.4 Preuve de la comparabilité

Si l'autorisation d'un phytomédicament contenant un principe actif connu ou d'un phytomédicament d'usage traditionnel est demandée en s'appuyant sur une préparation de comparaison, il convient de montrer la comparabilité du médicament présenté avec le médicament déjà autorisé, respectivement la préparation de comparaison. La comparabilité peut être justifiée en démontrant l'équivalence thérapeutique au travers d'études cliniques (comparables) ou en apportant la preuve de l'équivalence pharmaceutique.

L'équivalence pharmaceutique de deux médicaments à base de plantes est reconnue lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- a) même substance végétale de qualité comparable ;
- b) marge de variation comparable du rapport drogue-extrait natif ;
- c) agent d'extraction comparable ;
- d) procédé de fabrication comparable ;
- e) extraits fixes : teneur identique en constituants ayant une activité thérapeutique reconnue ;
- f) extraits quantifiés : plage de teneurs identique en substances actives déterminantes ;
- g) dosage comparable ;
- h) même indication, même mode d'administration et
- i) formes galéniques comparables.

S'il existe des différences entre le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation et le médicament déjà autorisé ou la préparation de comparaison, il convient de les présenter et d'en débattre. Les conditions parmi celles citées qui doivent être remplies pour démontrer l'équivalence pharmaceutique et les marges de variation acceptées dépendent du médicament.

7.1.5 Associations médicamenteuses fixes

Pour l'autorisation d'une association médicamenteuse fixe, il convient de respecter à la fois les dispositions en vigueur pour un médicament contenant un principe actif unique et les exigences fixées par l'art. 6 OEMéd. Pour de plus amples informations sur l'état actuel de la science et les documents nécessaires à la demande d'autorisation d'associations médicamenteuses fixes, il est possible de s'appuyer sur les *Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products (WHO Technical report series, No. 929, 2005: Annex 5)* de l'OMS, ainsi que, si nécessaire, sur les autres directives citées dans le présent document et en particulier sur la directive M3 de l'ICH pour le domaine préclinique.

Pour les associations fixes de principes actifs relevant d'un usage traditionnel, l'usage traditionnel de l'association doit être démontré, pas simplement l'usage des différents principes actifs. Si certains principes actifs sont retirés d'une association de principes actifs relevant d'un usage traditionnel (p. ex. pour des questions de sécurité), il convient de démontrer que l'efficacité reste plausible dans l'indication revendiquée ; à défaut, l'indication doit être restreinte.

7.1.6 Exclusivité des données

Aucune exclusivité des données n'est garantie dans le cas des procédures simplifiées d'autorisation. Des informations complémentaires sur l'exclusivité des données sont disponibles dans le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*.

7.2 Documents administratifs (module 1)

Les exigences formelles générales applicables aux documents de la demande ainsi que les exigences formelles relatives au module 1 et à la lettre d'accompagnement sont définies dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et le tableau correspondant intitulé *Liste des documents à soumettre HMV4*.

7.3 Vues d'ensemble et résumés (module 2)

7.3.1 Quality Overall Summary (module 2.3)

Un résumé et une évaluation critique de toutes les données importantes du module 3 doivent être fournis sous forme de Quality Summary. Pour les médicaments à usage vétérinaire, le *Detailed And Critical Summary* (DACS) relatif à la qualité doit être présenté dans la partie 1c.

7.3.2 Nonclinical Overview (module 2.4)

Dans le module 2.4, il faut soumettre sous forme de Nonclinical Overview un récapitulatif des données non cliniques expérimentales et bibliographiques sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques. La nature et l'ampleur de la documentation exigée dépendent notamment de la composition du médicament, de son application et de sa marge thérapeutiques, de son mode d'administration et de la durée de traitement.

L'annexe 1, ch. 3.2 OAMédcophy définit les principes actifs et les excipients suffisamment connus sur le plan toxicologique. Pour ces substances et les phytomédicaments à l'usage bien établi ou relevant d'un usage traditionnel, il est possible de se référer aux données bibliographiques en s'appuyant sur le chapitre « Exigences relatives aux preuves scientifiques utilisées », dans la mesure où la transposabilité des données bibliographiques à la préparation végétale ou à la substance végétale du médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation peut être démontrée (p. ex. en discutant de l'équivalence pharmaceutique ou en la démontrant au travers de médicaments de référence cités dans la monographie).

De manière générale, ces phytomédicaments présentent un profil de sécurité suffisamment caractéristique en raison de leur utilisation médicale de longue date. Les aspects de mutagénicité, de carcinogénicité ou de toxicité sur la reproduction peuvent être examinés sur le plan clinique, mais de façon inadéquate, et doivent donc faire l'objet d'une discussion préclinique. Les interactions pharmacocinétiques entre substances doivent également être abordées.

Pour les médicaments à usage vétérinaire, les *Detailed And Critical Summaries* (DACS) relatifs à la sécurité et aux résidus doivent être présentés dans la partie 1c.

7.3.3 Clinical Overview (module 2.5)

Le Clinical Overview doit présenter un résumé de toutes les données du module 5. Pour les médicaments à usage vétérinaire, le *Detailed And Critical Summary* (DACS) relatif à l'efficacité doit être présenté dans la partie 1c.

Phytomédicaments contenant un principe actif connu :

Si la demande d'autorisation repose sur un médicament actuellement autorisé (préparation de comparaison), un résumé des études démontrant que le médicament faisant l'objet de la demande est équivalent à la préparation de comparaison doit être présenté dans le Clinical Overview (voir aussi chapitre « Preuve de la comparabilité »).

Si la demande contient de nouveaux aspects par rapport à l'autorisation accordée à la préparation de comparaison, il convient de présenter des documents démontrant l'efficacité et la sécurité d'utilisation pour les nouveaux aspects et de les évaluer de manière critique.

Phytomédicaments à l'usage bien établi :

Si un usage bien établi est demandé pour le médicament faisant l'objet de la demande, un résumé des documents démontrant que le phytomédicament est utilisé à des fins médicales depuis au moins 10 ans dans au moins un pays de l'UE/AELE doit être présenté dans le Clinical Overview. Les données sur l'efficacité et la sécurité publiées (p. ex. rapports sur les effets indésirables) doivent être

résumées et évaluées de manière critique (voir à ce sujet les explications correspondantes, « Clinical Overview (module 2.5) » au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire »). Il convient de prendre position sur le rapport bénéfice/risque en s'appuyant sur la littérature disponible ainsi que sur une éventuelle monographie communautaire de plantes médicinales (*European Union herbal monograph*), si elle existe, et sur le Final Assessment Report correspondant.

Phytomédicaments d'usage traditionnel :

Si un usage traditionnel est demandé pour le médicament faisant l'objet de la demande, un résumé des documents démontrant que le phytomédicament ou un médicament comparable (préparation de comparaison) est utilisé à des fins médicales depuis au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans un pays de l'UE/AELE, doit être présenté.

L'efficacité est considérée comme plausible en raison d'une présence suffisamment longue sur le marché de la préparation de comparaison traditionnelle, à condition qu'aucun signalement de sécurité ou risque pertinent n'ait été documenté pendant les 30 ans au minimum.

La présence sur le marché de la préparation de comparaison traditionnelle dans d'autres pays doit être documentée, par exemple au travers de notifications d'autorisations, Summary of Product Characteristics (SPC), entrées dans les listes de médicaments, manuels, monographies, statistiques de vente.

L'indication doit être dérivée de l'usage traditionnel, elle doit présenter un caractère auto-limitant et être compatible avec les considérations médicales fondamentales. Les phytomédicaments d'usage traditionnel prévoient exclusivement une utilisation dans l'automédication facilitée (catégorie de remise D). En conséquence, l'indication doit être clairement décrite et doit pouvoir être diagnostiquée directement par la patiente ou le patient (respectivement par le détenteur / la détenteuse de l'animal en cas de médicament vétérinaire) ; elle ne doit être associée à aucun risque, qu'il s'agisse d'un retard de diagnostic ou d'une thérapie causale.

La sécurité et la tolérance locale des médicaments destinés à une administration topique ou par inhalation peuvent dépendre de la préparation et des excipients. Si le médicament faisant l'objet de la demande diverge de la préparation traditionnelle de comparaison en la matière, la tolérance locale doit être prouvée au travers d'une bibliographie ou, dans le cas d'excipients toxicologiquement nouveaux, démontrée par des études correspondantes.

7.3.4 Nonclinical Summary (module 2.6)

Des Nonclinical Summaries doivent être présentés si des études expérimentales sont soumises par le requérant.

7.3.5 Clinical Summary (module 2.7)

Phytomédicaments contenant un principe actif connu :

Un Clinical Summary complet doit être présenté s'il ne s'agit pas d'un principe actif connu ou si des nouveaux aspects essentiels sont revendiqués. Dans les autres cas, la présentation d'un Clinical Safety Summary (module 2.7.4) est suffisante.

Phytomédicaments à l'usage bien établi :

Les données sur l'efficacité issues des études cliniques doivent être détaillées et présentées, si nécessaire, sous forme groupée. Les données relatives à la sécurité issues des études cliniques doivent être détaillées et présentées sous forme groupée. Les données recueillies après la commercialisation doivent être présentées (y compris les *Cases narratives*) et évaluées de manière critique. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué sur la base de ces données et de la littérature à disposition. Il est également possible de se référer au Final Assessment Report pour une monographie communautaire de plantes médicinales (*European Union herbal monograph*) si un tel document existe et s'il correspond à l'état actuel des connaissances.

Phytomédicaments d'usage traditionnel :

La documentation clinique doit mentionner et discuter les résultats d'une recherche systématique dans la littérature et les bases de données concernant la sécurité et des expériences collectées après la commercialisation de la préparation de comparaison, présentant les chiffres de vente ou le nombre de patients exposés (module 2.7.4).

7.4 Qualité (module 3)

S'agissant de la documentation relative à la qualité, tous les phytomédicaments sont soumis aux mêmes exigences. Une documentation complète relative à la qualité doit aussi être présentée en cas d'autorisation simplifiée. Voir à ce sujet les explications correspondantes, « Qualité (module 3) » au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».

7.5 Documentation non clinique (module 4)

Dans le module 4, il convient de présenter les rapports sur les études expérimentales non cliniques, ainsi que la documentation bibliographique. La documentation sur les nouveaux essais pharmacologiques et toxicologiques doit être présentée conformément aux explications correspondantes, « Documentation non clinique (module 4) » au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».

7.6 Documentation clinique (module 5)

Dans le module 5, s'il existe, il convient de présenter les rapports des études cliniques menées par le requérant, ainsi que la documentation bibliographique (références) et un module 5.3.6 à jour (ne datant pas de plus de 2 ans). La documentation sur les nouveaux essais cliniques doit être présentée conformément aux explications correspondantes, « Documentation clinique (module 5) » au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».

8 Annexes

L'énumération suivante donne une vue d'ensemble des directives et publications pertinentes (y compris des publications sur le site Internet de Swissmedic). Cette liste n'est pas exhaustive.

8.1 Directives internationales générales

- [Directives de l'ICH](#)

Et en particulier la directive suivante :

- Organisation of the [Common Technical Document](#) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Et tout particulièrement les parties suivantes :

- The Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S. Non-Clinical Overview and Non-Clinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E

[Directives de l'EMA sur les phytomédicaments](#)

[Lignes directrices du VICH](#)

[Directives de l'EMA sur les médicaments vétérinaires](#)

8.2 Directives relatives à la qualité

Les directives relatives à la qualité de l'ICH (respectivement du VICH) et de l'EMA doivent être prises en compte. Les directives relatives aux exigences et sous-modules spécifiques sont recensées dans le tableau synoptique de l'EMA sur les Quality Guidelines. Une liste de Quality Guidelines sur les phytomédicaments est en outre disponible dans la *Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products*, EMA/HMPC/71049/2007.

8.3 Directives non cliniques

Les sources de textes juridiques et de directives indiquées ci-après sont mises en exergue en lien avec certains chapitres du présent guide complémentaire qui traitent des exigences fixées par le module 2.4 et le module 4. Les liens suivants présentent d'autres directives pertinentes sur des exigences et/ou sous-modules spécifiques :

- [ICH Safety Guidelines](#)
- [ICH Safety and Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Nonclinical Guidelines](#)
- [FDA Pharm / Tox Guidances](#)

8.4 Directives cliniques

Les listes synoptiques de l'ICH, de l'EMA ou de la FDA indiquées ci-dessous contiennent des directives pertinentes sur des exigences ou sous-modules spécifiques. À partir de ces listes, il est possible d'accéder à différentes directives qui apporteront des réponses à de nombreuses questions.

- [ICH Efficacy Guidelines](#)
- [ICH Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Clinical Efficacy and Safety Guidelines](#)
- [EU-Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products, Final revision 1](#)
- [FDA Clinical Trials Guidance Documents](#)
- [FDA Guidances for Industry and Food and Drug Administration Staff](#)

9 Résumé des exigences relatives aux modules 2 à 5

9.1 Exigences applicables à toute demande d'autorisation dans le cadre d'une procédure ordinaire selon l'art. 11 LPT

Exigences relatives à la qualité

- Documentation complète : module 2.3 et module 3

Exigences relatives aux données précliniques

- Documentation complète sur les données précliniques : module 2.4, module 2.6 et module 4.

Exigences relatives aux données cliniques

- Documentation complète sur les données cliniques : module 2.5, module 2.7 et module 5.

9.2 Exigences applicables à toute demande d'autorisation de mise sur le marché dans la procédure simplifiée selon l'art. 14, let. c^{bis} LPT

9.2.1 Phyto-médicaments contenant un principe actif connu

Exigences relatives à la qualité

- Documentation complète : module 2.3 et module 3

Exigences relatives aux données précliniques

- Récapitulatif des données non cliniques expérimentales et bibliographiques sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques au module 2.4.

Exigences relatives aux données cliniques

- Documents apportant la preuve de l'équivalence thérapeutique ou pharmaceutique du phyto-médicament avec un médicament autorisé, et ainsi qu'il est efficace ou que son efficacité est plausible.
- Pour les nouveaux aspects non encore autorisés en Suisse : preuve bibliographique ou selon les exigences précisées au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».
- Documents prouvant la sécurité du phyto-médicament, par présentation d'un Clinical Safety Summary (module 2.7.4)

9.2.2 Phyto-médicaments à l'usage bien établi

Exigences relatives à la qualité

- Documentation complète : module 2.3 et module 3

Exigences relatives aux données précliniques

- Récapitulatif des données non cliniques expérimentales et bibliographiques sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques au module 2.4.

Exigences relatives aux données cliniques

- Documents prouvant que le phyto-médicament est utilisé à des fins médicales depuis au moins 10 ans dans au moins un pays de l'UE/AELE.
- Preuve que l'efficacité et la sécurité du principe actif est bien documentée et généralement reconnue dans la littérature scientifique, ou preuve conformément aux exigences précisées au chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».
- Présentation d'un Clinical Safety Summary (module 2.7.4)

9.2.3 Phyto-médicaments d'usage traditionnel

Exigences relatives à la qualité

- Documentation complète : module 2.3 et module 3

Exigences relatives aux données précliniques

- Récapitulatif des données non cliniques expérimentales et bibliographiques sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques au module 2.4.

Exigences relatives aux données cliniques

- Preuve que le phytomédicament – ou un médicament comparable (préparation de comparaison) – est utilisé à des fins médicales depuis au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans un pays de l'UE/AELE.
- Si une préparation de comparaison est utilisée : preuve qu'elle est équivalente au phytomédicament présenté sur le plan thérapeutique ou pharmaceutique.
- Preuve que la sécurité du phytomédicament est suffisamment attestée et que l'efficacité est clairement plausible, ou preuve conformément aux exigences du chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».
- Présentation d'un Clinical Safety Summary (module 2.7.4)

9.3 Exigences pour la demande d'autorisation d'une nouvelle association médicamenteuse fixe**9.3.1 Nouvelle association médicamenteuse fixe (sans référence à un usage traditionnel)****Exigences relatives à la qualité**

- Documentation complète : module 2.3 et module 3

Exigences relatives aux données précliniques

- Si au moins un des principes actifs de l'association médicamenteuse n'a pas encore été autorisé par Swissmedic, il convient de soumettre une documentation préclinique complète, conformément au chapitre « Exigences applicables à toute demande d'autorisation dans le cadre d'une procédure ordinaire selon l'art. 11 LPT^h ».

Exigences relatives aux données cliniques

- En règle générale, on part du principe que lorsqu'une demande d'autorisation est déposée pour une association médicamenteuse fixe, l'efficacité et la sécurité de ses différents composants ont déjà été prouvées.
- En règle générale, les documents suivants doivent être remis :

Études d'efficacité et de sécurité

- Études de détermination de la dose
- Essais portant sur l'efficacité et la sécurité, c'est-à-dire preuve de la supériorité de l'association par rapport à la monothérapie (y compris études spécifiques dont la nécessité découle de l'indication, p. ex. études à long terme, et compte tenu en particulier d'aspects liés à la sécurité qui pourraient devenir problématiques du fait de l'association, p. ex. en raison d'effets additifs).
- Si l'association de principes actifs a déjà été validée dans la littérature médicale, il convient de joindre les références correspondantes.
- Le résumé dans le Clinical Overview doit présenter en particulier la justification de l'association médicamenteuse fixe. Il est nécessaire de montrer à la fois l'efficacité des composants individuels et l'avantage censé découler de leur association. Par analogie, pour ce qui est de la sécurité (Summary of Clinical Safety), il convient de discuter à la fois des profils de sécurité des composants individuels et des éventuels risques spécifiques induits par leur association (le cas échéant, en incluant des données internationales de pharmacovigilance).
- Si au moins un des composants n'a pas encore été autorisé par Swissmedic, les données essentielles le concernant doivent être soumises sous la forme d'une documentation clinique complète (voir chapitre « Exigences applicables à toute demande d'autorisation dans le cadre d'une procédure ordinaire selon l'art. 11 LPT^h »).

9.3.2 Nouvelle association médicamenteuse fixe avec référence à un usage traditionnel**Exigences relatives à la qualité**

- Documentation complète : module 2.3 et module 3

Exigences relatives aux données précliniques

- Récapitulatif des données non cliniques expérimentales et bibliographiques sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicologie, ainsi qu'une évaluation des risques au module 2.4.

Exigences relatives aux données cliniques

- Preuve que le phyto-médicament ou un médicament comparable (préparation de comparaison) est utilisé à des fins médicales depuis au moins 30 ans, dont au moins 15 ans dans un pays de l'UE/AELE.
- Si une préparation de comparaison est utilisée : preuve qu'elle est équivalente au phyto-médicament présenté sur le plan thérapeutique ou pharmaceutique.
- Si certains principes actifs sont retirés d'une association de principes actifs relevant d'un usage traditionnel : preuve que la plausibilité de l'efficacité reste valable dans l'indication revendiquée ou restriction raisonnée de l'indication.
- Preuve que la sécurité du phyto-médicament est suffisamment attestée et que l'efficacité est clairement plausible, ou preuve conformément aux exigences du chapitre « Procédure d'autorisation ordinaire ».
- Présentation d'un Clinical Safety Summary (module 2.7.4).