

Guide complémentaire
Conformité aux BPF des fabricants étrangers

Numéro d'identification: ZL000_00_036

Version: 4.0

Date de validité: 15.04.2024

Sommaire

1	Introduction et objet	3
2	Champ d'application	3
3	Tâches incombant au responsable technique (RT)	3
4	Vérification de la conformité aux BPF par le RT	3
5	Preuve de la vérification de la conformité aux BPF	3
5.1	Fabricants dans un pays dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse.....	4
5.1.1	Fabricants de médicaments prêts à l'emploi	4
5.1.2	Fabricants de médicaments non prêts à l'emploi (principes actifs)	4
5.2	Fabricants installés dans un pays dont le système de contrôle des BPF n'est pas considéré comme équivalent par la Suisse	4
5.2.1	Fabricants de médicaments prêts à l'emploi	4
5.2.2	Fabricants de médicaments non prêts à l'emploi (principes actifs)	5
5.3	Dispositions dérogatoires applicables aux principes actifs pharmaceutiques « atypiques » ..	5
5.4	Dérogation applicable aux demandes d'autorisations de mise sur le marché en procédure d'annonce relevant de l'article 39 OASMéd	5
5.5	Age des documents	6
6	Rapport d'audit	6
7	Langues de rédaction des documents	7
8	Pays avec un système de contrôle des BPF dont le système de contrôle est considéré comme équivalent par la Suisse	7
9	Inspections effectuées par Swissmedic	7

1 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire vise à préciser quels documents peuvent être remis dans le cadre d'une demande d'octroi de première autorisation ou d'une modification mineure soumise à notification a posteriori de type IA/IA_{IN}, d'une modification mineure soumise à notification préalable de type IB ou d'une modification majeure de type II pour un médicament à usage humain ; ainsi que d'une demande d'octroi de première autorisation ou d'une modification avec ou sans évaluation d'un médicament vétérinaire déjà autorisée afin d'apporter les preuves que le responsable technique (RT) a bien vérifié la conformité aux BPF (BPF, Bonnes Pratiques de Fabrication ; en anglais : GMP, Good Manufacturing Practice) des fabricants étrangers de principes actifs pharmaceutiques et/ou de médicaments prêts à l'emploi (préparations), conformément à l'art. 11, al. 1, let. i OAMéd (ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments).

2 Champ d'application

Le présent guide complémentaire est destiné aux titulaires / requérants d'autorisations de médicaments prêts à l'emploi fabriqués à l'étranger et/ou de médicaments prêts à l'emploi fabriqués en Suisse et contenant des principes actifs pharmaceutiques produits par des fabricants étrangers.

3 Tâches incombant au responsable technique (RT)

Le responsable technique (RT) étant chargé de veiller à ce que les médicaments prêts à l'emploi qui sont libérés sur le marché ont été produits conformément aux règles des Bonnes pratiques de fabrication (BPF), il doit également s'assurer que les principes actifs utilisés pour fabriquer ces médicaments prêts à l'emploi sont également conformes aux règles des BPF (art. 5, al. 1 à 3 et art. 18, al. 2, let. b OAMéd).

4 Vérification de la conformité aux BPF par le RT

Le RT est tenu de vérifier régulièrement la conformité aux BPF des fabricants étrangers. Swissmedic peut demander à tout moment les documents qui ont été examinés dans le cadre de cette vérification (certificats BPF, rapports d'audits, rapports d'inspections, Site Master File, etc.) et/ou les étudier dans le cadre d'inspections.

5 Preuve de la vérification de la conformité aux BPF

Le formulaire *Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers HMV4* (déclaration du RT) et les documents décrits au chapitre 5.1 doivent être soumis lors de toute demande d'autorisation de mise sur le marché (demande initiale) ou de modification mineure soumise à notification a posteriori de type IA/IA_{IN}, de modification mineure soumise à notification préalable de type IB ou de modification majeure de type II d'une préparation déjà autorisée. Dans sa déclaration, le RT doit attester qu'un audit réalisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou par un tiers mandaté par lui ainsi que les documents officiels disponibles et des documents du fabricant étranger (voir point 4 ci-dessus) ont attesté de la conformité aux BPF du fabricant.

Un formulaire distinct doit être présenté pour chaque fabricant et chaque principe actif (si la préparation en contient plusieurs) du produit fini.

Pour les médicaments non prêts à l'emploi (principes actifs), la déclaration du RT et les autres documents requis ne doivent être soumis que pour le fabricant qui assure la dernière étape du procédé de fabrication (libération comprise) et qui garantit la conformité de la fabrication du produit aux BPF. Il incombe aussi au fabricant de s'assurer que les étapes intermédiaires (y compris les contrôles de la qualité) éventuellement déléguées à des tiers sont également conformes aux BPF. Le RT a quant à lui la responsabilité de veiller à ce que le fabricant du principe actif a bien assumé ses responsabilités. En l'absence de cascade de responsabilité claire telle que décrite ci-dessus, une déclaration du RT doit être présentée pour tous les fabricants participants.

Pour les étapes de conditionnement, de contrôle de la qualité et de libération de lots de médicament prêts à l'emploi, une déclaration du RT n'est pas nécessaire et il faut uniquement présenter les pièces indiquées au chapitre 5.1.

5.1 Fabricants dans un pays dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse

La déclaration du RT doit au moins être accompagnée des pièces énumérées ci-après :

5.1.1 Fabricants de médicaments prêts à l'emploi

- Certificat BPF basé sur une inspection effectuée il y a trois ans au maximum ou en l'absence d'un tel certificat :
- document officiel attestant que le fabricant respecte les exigences du PIC/S concernant les BPF et a été soumis par l'autorité correspondante à une inspection permettant de le confirmer (inspection remontant à trois ans au maximum) (p. ex. : rapport d'inspection avec une évaluation finale de la situation du fabricant concernant les BPF)

5.1.2 Fabricants de médicaments non prêts à l'emploi (principes actifs)

- Certificat BPF basé sur une inspection effectuée il y a trois ans au maximum ou en l'absence d'un tel certificat :
 - document officiel attestant que le fabricant respecte les exigences du PIC/S concernant les BPF et a été soumis par l'autorité correspondante à une inspection permettant de le confirmer (inspection remontant à trois ans au maximum) (p. ex. : rapport d'inspection avec une évaluation finale de la situation du fabricant concernant les BPF)
- ou si les autorités locales n'ont pas délivré de tels documents :
- Copie d'un rapport d'audit ne datant pas de plus de 3 ans

5.2 Fabricants installés dans un pays dont le système de contrôle des BPF n'est pas considéré comme équivalent par la Suisse

La déclaration du RT doit au moins être accompagnée des pièces énumérées ci-après :

5.2.1 Fabricants de médicaments prêts à l'emploi

- Certificat BPF couvrant la fabrication en question qui repose sur une inspection effectuée il y a trois ans au maximum et a été établi par une autorité sanitaire étrangère dont le système de contrôle des BPF est reconnu comme équivalent par la Suisse

ou en l'absence d'un tel certificat :

- document officiel émis par une autorité sanitaire étrangère dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse et qui atteste, s'agissant de la fabrication en question, que le fabricant respecte les exigences du PIC/S concernant les BPF et qu'il a été soumis par l'autorité correspondante à une inspection permettant de le confirmer (inspection remontant à trois ans au maximum) (p. ex. rapport d'inspection avec une évaluation finale de la situation du fabricant concernant les BPF)

Si un tel document n'est pas non plus disponible :

- copie d'un rapport d'audit ne datant pas de plus de trois ans

et

- copie d'un certificat BPF émis il y a trois ans au plus par les autorités du pays du fabricant

5.2.2 Fabricants de médicaments non prêts à l'emploi (principes actifs)

- Certificat BPF couvrant le principe actif en question qui repose sur une inspection effectuée il y a trois ans au maximum et a été établi par une autorité sanitaire étrangère dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse

En l'absence d'un tel certificat :

- document officiel émis par une autorité sanitaire étrangère dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse et qui atteste que le fabricant respecte les exigences du PIC/S concernant les BPF et qu'il a été soumis par l'autorité correspondante à une inspection permettant de le confirmer (inspection remontant à trois ans au maximum) (p. ex. : rapport d'inspection avec une évaluation finale de la situation du fabricant concernant les BPF)

ou si un tel document n'est pas non plus disponible :

- copie d'un rapport d'audit ne datant pas de plus de 3 ans

et

- copie d'un certificat BPF établi par les autorités du pays du fabricant il y a trois ans au plus, sauf s'il peut être prouvé que les autorités locales ne délivrent pas de certificats de ce type

5.3 Dispositions dérogatoires applicables aux principes actifs pharmaceutiques « atypiques »

S'il n'est pas possible d'obtenir une preuve de conformité aux BPF pour un principe actif parce que ce dernier est fabriqué pour des produits classés comme denrées alimentaires ou cosmétiques, par exemple, et non en tant que principe actif pharmaceutique, le RT du titulaire de l'autorisation / requérant doit analyser la fabrication du principe actif pharmaceutique atypique afin de déterminer dans quelle mesure les règles des BPF sont respectées. C'est sur la base de cette analyse que sera précisé le risque lié à l'absence de preuve de conformité pour les principes actifs pharmaceutiques aux BPF.

Cette évaluation axée sur le risque doit être signée et datée par le RT du titulaire de l'autorisation / requérant et jointe à la déclaration du RT.

5.4 Dérogation applicable aux demandes d'autorisations de mise sur le marché en procédure d'annonce relevant de l'article 39 OASMed

Il suffit, pour les autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage vétérinaire en procédure d'annonce relevant de l'article 39 OASMed ou, le cas échéant, pour la modification de telles préparations, de soumettre une copie du certificat de BPF ou de l'autorisation de fabrication

pour chaque fabricant étranger du médicament prêt à l'emploi. Ni le formulaire *Renseignements concernant les fabricants H MV4* ni le formulaire *Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers H MV4* (déclaration du RT) ne doivent être envoyés.

5.5 Age des documents

Le fait que les documents doivent avoir été émis il y a trois ans au maximum signifie que les inspections ou les audits auxquels ces documents font référence ne doivent pas remonter à plus de trois ans.

6 Rapport d'audit

Conditions générales pour la soumission de rapports d'audit

- Les audits BPF doivent être réalisés par des auditeurs qualifiés pour vérifier le produit ou le groupe de produits en question, qu'ils soient internes ou externes. Le rapport d'audit doit couvrir tous les aspects pertinents des BPF (voir p. ex. les questions 9 et 10 des questions et réponses de l'UE concernant le [GMP guide part II: Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances](#), ainsi que [chapitre 5.29 du GMP guide part I de l'UE](#)).
- Lorsqu'ils sont effectués par le titulaire de l'autorisation ou par le fabricant, les audits doivent faire partie du système d'assurance de la qualité de ce dernier, à savoir être conformes aux règles des BPF (procédures écrites et documentations, par exemple). Si l'audit est effectué sur mandat, les exigences définies au chapitre 7 des BPF (partie I) doivent également être prises en considération.
- Le rapport d'audit doit contenir une prise de position des auditeurs concernant les mesures correctives proposées par l'entreprise auditée (plan CAPA).
- Les rapports d'audit à distance ne sont pas acceptés.

Conditions pour la soumission de rapports d'audit provenant de pays dont le système de contrôle des BPF n'est pas considéré comme équivalent par la Suisse :

- La soumission d'un rapport d'audit est uniquement autorisée en l'absence d'un certificat BPF pertinent établi il y a trois ans au maximum par une autorité sanitaire étrangère dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse **ou**, en l'absence d'un tel certificat et lorsqu'on ne dispose d'aucun document officiel émis par une autorité sanitaire étrangère dont le système de contrôle des BPF est considéré comme équivalent par la Suisse et qui atteste que le fabricant respecte les exigences du PIC/S concernant les BPF et qu'il a été soumis par l'autorité correspondante à une inspection permettant de le confirmer (inspection remontant à trois ans au maximum) (p. ex. rapport d'inspection avec une évaluation finale de la situation du fabricant concernant les BPF).
- Dès lors qu'un rapport d'audit est soumis, il faut présenter, en plus, une liste des inspections auxquelles le fabricant concerné a été soumis par des autorités étrangères au cours des cinq dernières années. Cette liste doit contenir au moins les renseignements suivants : nom de

l'autorité étrangère, date de l'inspection, date de la fin de l'inspection et résultat (en conformité ou non).

Les fabricants étrangers dont la conformité aux BPF est prouvée à l'aide d'un rapport d'audit seront inscrits par Swissmedic sur une liste d'établissements pouvant être soumis à une inspection de Swissmedic à l'étranger (voir chapitre 9).

7 Langues de rédaction des documents

Tous les documents énumérés au chapitre 5 (à l'exception des rapports d'inspection et d'audit) peuvent être rédigés dans une des langues suivantes : français, allemand, anglais, italien ou espagnol. Les documents rédigés dans une autre langue doivent être transmis accompagnés d'une traduction certifiée en anglais.

Les rapports d'audit et d'inspection peuvent être rédigés en français, en allemand, en italien ou en anglais ; ceux qui sont rédigés dans une autre langue doivent être transmis accompagnés d'une traduction certifiée en anglais.

8 Pays avec un système de contrôle des BPF dont le système de contrôle est considéré comme équivalent par la Suisse

Pour une liste des pays avec un système de contrôle des BPF dont le système de contrôle est considéré comme équivalent par la Suisse figure dans la *Liste des pays dont le système de contrôle des BPF est reconnu (BW105_00_002f_VZ)*.

9 Inspections effectuées par Swissmedic

Swissmedic se réserve le droit de soumettre à une inspection les fabricants basés dans des pays dont les autorités sanitaires ne disposent pas d'un système de contrôle des BPF considéré comme équivalent par la Suisse, aux frais du titulaire de l'autorisation/requérant suisse (art. 60, al. 2 OAMéd), et, le cas échéant, de mettre en suspens la demande correspondante jusqu'à ce que l'inspection ait eu lieu. Nous vous renvoyons également au chapitre 6 à ce sujet. L'article 14 OAMéd (Réanalyse) reste réservé.

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
4.0	Chapitre 6 : Les rapports d'audit à distance ne sont pas acceptés.	sal
3.1	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
3.0	Chapitre 5 : hiérarchisation des documents à fournir Chapitre 6 : apport de précisions concernant la soumission de rapports d'audit Chapitre 9 : une demande peut être mise en suspens jusqu'à ce qu'une inspection ait eu lieu.	hul
2.1	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
2.0	Mise en œuvre de l'OAMéd/Medicrime révisée	gme
1.0	Mise en œuvre de l' OPT4. La mise en œuvre de l'OAMéd/Medicrime est encore en suspens.	cfe