

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Définitions</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Introduction et objet</b> .....	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Champ d'application</b> .....	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Exigences à remplir par les fabricants de principes actifs</b> .....	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Formulaire Renseignements concernant les fabricants HMV4 : données requises pour les fabricants de principes actifs végétaux</b> .....	<b>2</b>

## Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
1.1	01.03.2021	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	rin

## 1 Définitions

Par **principes actifs végétaux**, on entend les *substances végétales* ou les *préparations végétales*.

Les **substances végétales** englobent les plantes dans leur intégralité, les parties de plantes, les algues, les champignons et les lichens – qu'ils soient entiers, fragmentés ou coupés –, non traités, séchés ou frais, ainsi que leurs exsudats lorsqu'ils n'ont fait l'objet d'aucun traitement spécial.

Les **préparations végétales** désignent les préparations obtenues en traitant des substances végétales par un procédé d'extraction, de distillation, de pression, de fractionnement, de purification, de concentration ou de fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus exprimés et les exsudats traités.

Par **huiles essentielles**, on entend les produits obtenus exclusivement par des moyens mécaniques ou par un procédé d'hydrodistillation, de distillation à la vapeur d'eau ou de distillation sèche de drogues végétales sans aucun additif.

**Les huiles grasses végétales** sont principalement des triglycérides d'acides gras sous forme solide ou liquide. Elles peuvent contenir de petites quantités d'autres lipides tels que des cires, des acides gras libres, des glycérides partiels ou des substances insaponifiables. Les huiles grasses végétales sont obtenues à partir des graines, du fruit ou du noyau de plantes diverses par pression et/ou extraction au moyen de solvants, puis sont éventuellement raffinées et hydrogénées. Un antioxydant approprié peut être ajouté si nécessaire.

Les **poudres** sont des substances végétales concassées, moulues ou pulvérisées.

Les **substances naturelles pures** obtenues à partir de substances végétales ou de préparations végétales par un procédé d'enrichissement et / ou de purification ne sont **pas** considérées comme des principes actifs végétaux (p. ex. atropine, digoxine, lévomenthol). Ces substances sont assimilées à des principes actifs synthétiques.

## 2 Introduction et objet

Le présent guide complémentaire décrit les exigences imposées aux fabricants de principes actifs végétaux dans le formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4*. 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 s'applique aux principes actifs végétaux pour lesquels le formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4* doit être soumis dans le cadre d'une demande d'autorisation.

### 4 Exigences à remplir par les fabricants de principes actifs

Les exigences à respecter par les fabricants de médicaments sont les mêmes, que le principe actif utilisé provienne d'un fabricant établi en Suisse ou à l'étranger. Il existe cependant une différence au niveau de la surveillance exercée par les autorités sur les fabricants de principes actifs, dans la mesure où ceux qui sont établis en Suisse sont soumis à l'obligation de détenir une autorisation d'exploitation et contrôlés régulièrement par les autorités afin de vérifier s'ils respectent les règles des bonnes pratiques de fabrication (BPF), alors que ce n'est pas le cas à l'étranger. L'article 13 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1) oblige tout titulaire d'une autorisation à s'assurer que chaque lot de médicament correspond à l'AMM en ce qui concerne la composition, le procédé de fabrication, les spécifications et les exigences de qualité, et est fabriqué dans le respect des règles des BPF. Ceci constitue donc une garantie que le principe actif utilisé répond aux normes de qualité définies dans l'autorisation, et c'est pourquoi il incombe au titulaire de l'autorisation d'exposer dans la demande d'AMM comment le respect de ces normes est assuré, et le restera également à l'avenir.

**Pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou tout changement de fabricant d'un principe actif, les informations correspondantes sur le fabricant du principe actif doivent être communiquées à Swissmedic.**

Dans le cadre de ces demandes, le formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4* doit être remis dûment complété [art. 3, al. 1, let. b en relation avec l'art. 3, al. 3 de l'ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd, RS 812.212.22)]. Lorsque le formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4* est envoyé dans le cadre d'autres demandes, les renseignements concernant le fabricant du principe actif doivent également être fournis conformément aux présentes instructions.

### 5 Formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4* : données requises pour les fabricants de principes actifs végétaux

S'agissant des demandes d'autorisation de médicaments contenant des principes actifs végétaux, il convient, le cas échéant, de fournir dans le formulaire des données sur toutes les entreprises participant au processus de fabrication, y compris le *laboratoire d'analyse* et l'*instance de libération*. Le tableau ci-dessous présente un aperçu des données requises pour les différents principes actifs végétaux utilisés. L'on constate que les renseignements à indiquer dans le formulaire correspondent aux règles des BPF:

Catégorie	Principes actifs végétaux	Entreprise	Obligatoire selon règles des BPF	Mention dans le formulaire
I	Substance végétales	Fabricant (p. ex. cultivateur)	Non	Non
		Laboratoire d'analyse	Oui	Oui
		Instance de libération	Oui	Oui
II	Préparations végétales (excepté huiles essentielles, huiles grasses végétales et poudres)	Fabricant (p. ex. fabricant de l'extrait)	Oui	Oui
		Laboratoire d'analyse	Oui	Oui
		Instance de libération	Oui	Oui
III	Huiles essentielles, huiles grasses végétales et poudres	Fabricant (p. ex. minotier)	Non	Non
		Laboratoire d'analyse	Oui	Oui
		Instance de libération	Oui	Oui

### Fabricants

Quant aux règles des BPF que doivent respecter les fabricants de principes actifs végétaux (*extraits de plante utilisés comme principes actifs pharmaceutiques – herbal extracts used as API*<sup>1</sup>), elles sont dans l'ensemble conformes aux dispositions du « PIC/S GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients » (PE 009-14 (Part II)). Conformément au document PE 009-14, Swissmedic n'oblige les fabricants de substances végétales (catégorie I), ainsi que ceux d'huiles essentielles, d'huiles grasses végétales et de poudres (catégorie III) à respecter toutes les règles des BPF qu'à partir du stade des contrôles de qualité et de la libération, dans la mesure où il s'agit souvent d'entreprises qui, outre le marché des produits pharmaceutiques, produisent également pour d'autres secteurs (par exemple denrées alimentaires, arômes, cosmétiques). En effet, Swissmedic tient compte du fait que le titulaire de l'autorisation ou le fabricant du médicament doit garder une certaine flexibilité s'agissant de l'achat de ces produits, et qu'il ne peut s'assurer de manière adéquate de la qualité qu'en effectuant des tests analytiques appropriés.

**L'essentiel est que l'entreprise responsable ne libère sur le marché aucun médicament qui contienne des principes actifs végétaux n'ayant pas été libérés suite à un contrôle de qualité conforme aux règles des BPF et effectué avec une autorisation adéquate.**

Dans le cas des fabricants de *préparations végétales* (catégorie II) en revanche, certains produits sont fabriqués selon des procédés plus ou moins complexes et généralement de manière ciblée pour le marché des produits pharmaceutiques. Étant donné l'impact de l'ensemble du processus de fabrication sur le profil des composants, une (légère) modification des conditions d'extraction peut par exemple avoir un effet non négligeable sur ce profil sans que cela apparaisse lors des analyses à la libération. La fabrication de ces produits requiert par conséquent une autorisation de fabrication et nécessite de respecter les exigences formulées aux art. 3-10 OAMéd. C'est la raison pour laquelle le formulaire doit contenir des renseignements à cet égard. Tout changement de fabricant d'un tel produit doit faire l'objet d'une demande (formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*).

<sup>1</sup> Tableau 1 dans "PIC/S GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (PE 007-2)"

**Laboratoire d'analyse et instance de libération**

Conformément à l'art. 4, al. 1, let. c LPTh, les contrôles de qualité et la libération des lots font partie du concept de fabrication et doivent donc satisfaire aux exigences de fabrication définies pour les médicaments et respecter les règles des BPF (art. 4, al. 2 et 3 OAMéd). Les contrôles de qualité et la libération des lots sont effectués soit directement par le fabricant du principe actif, soit par un laboratoire d'analyse disposant d'une autorisation d'exploitation adéquate.

Le laboratoire qui effectue les contrôles de qualité (identité, impuretés ou autres paramètres de qualité) portant sur les substances végétales (catégorie I), ou sur les huiles essentielles, les huiles grasses végétales ou les poudres (catégorie III) garantit que le lot de principe actif en question correspond aux normes de qualité spécifiées. Ces contrôles de qualité déterminent donc le passage de ces substances d'un environnement non conforme aux exigences BPF à un environnement conforme aux exigences BPF, raison pour laquelle toutes les entreprises qui effectuent des tests dans le cadre de ces contrôles doivent être mentionnées dans le formulaire *Renseignements concernant les fabricants HMV4*. Ainsi, les principes actifs végétaux sont libérés une fois effectués les contrôles de qualité requis.

**Il est primordial que les renseignements concernant les fabricants indiquent quelle est l'entreprise qui est responsable de la libération du principe actif végétal et qui garantit donc le respect des normes de qualité spécifiées.**