



Cour III
C-1664/2019

Arrêt du 29 janvier 2024

Composition

Madeleine Hirsig-Vouilloz (présidente du collège),
Selin Elmiger-Necipoglu, Christoph Rohrer, juges,
Isabelle Pittet, greffière.

Parties

A. _____ SA,
représentée par Me Gilles Aebischer, Avocat,
Étude Innolegal, Rue St-Pierre 10, Case postale,
1701 Fribourg,
recourante,
contre

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques,
Hallerstrasse 7, Case postale, 3000 Berne 9,
autorité inférieure.

Objet

Substance thérapeutiques ;
rejet de la demande d'autorisation
de mise sur le marché ;
décision du 8 mars 2019.

Faits :**A.**

A.a En date du 2 août 2017, A. _____ SA (ci-après : A. _____ ou la recourante) a déposé auprès de Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques (ci-après : Swissmedic ou l'autorité inférieure), une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation B. _____, composée de L. _____ ([...] mg/g) et de M. _____ ([...] mg/g). Se présentant sous la forme d'un gel contenu dans un tube d'aluminium de 30 g, cette préparation vise le traitement topique de l'acné papulo-pustulaire modérée. La préparation ayant déjà fait l'objet d'une autorisation en France et en Allemagne, la demande est déposée en Suisse en application de l'art. 13 de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT, RS 812.21 ; Swissmedic p. 1 à 24 ; pces 4 à 6 jointes au recours [TAF pce 1] ; voir CD-ROM de données, produit par Swissmedic [annexe à TAF pce 7]). Le formulaire « Demande d'autorisation/de modification, médicaments à usage humain » du 27 juillet 2017 remis à Swissmedic indique que le médicament en question est une nouvelle association, au sens de l'art. 6 de l'ordonnance du 9 novembre 2001 de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd, RS 812.212.22), de principes actifs connus (pce 4 jointe au recours [TAF pce 1]).

A.b Après avoir informé A. _____, par correspondance du 22 décembre 2017, de la clôture du contrôle des aspects formels de la demande d'autorisation (Swissmedic p. 35), Swissmedic, par courrier du 1^{er} février 2018, a communiqué à A. _____ la date d'envoi d'une liste de questions, prévue pour la fin du mois de février 2018 (Swissmedic p. 37 et 38 ; pce 7 jointe au recours [TAF pce 1]). Dans le même temps, Swissmedic a relevé qu'aucune préparation avec l'association fixe des principes actifs M. _____ et L. _____ n'était autorisée en Suisse à ce jour et que selon l'art. 6 OEMéd, il était nécessaire de démontrer qu'une association médicamenteuse fixe était cliniquement pertinente ; il a également indiqué qu'il existait des réserves s'agissant de la sécurité du principe actif M. _____, et qu'il estimait nécessaire, pour ces raisons, de procéder à sa propre évaluation.

A.c Le 9 avril 2018, Swissmedic a adressé une liste de questions à A._____ afin de clarifier certains points de la demande concernant les aspects réglementaires (« Regulatory Review »), les aspects cliniques (« Clinical Review »), à propos desquels deux objections majeures sont soulevées, et la gestion du risque (« Riskmanagement Review »). Il a par ailleurs averti que compte tenu des points mentionnés dans la liste de questions, en particulier des objections majeures, un préavis de rejet pourrait être délivré si les réponses aux questions posées ne permettaient pas de lever ces objections (Swissmedic p. 39 à 45 ; pce 8 jointe au recours [TAF pce 1]).

A.d Le 6 juillet 2018, A._____ a fait parvenir à Swissmedic ses réponses à la liste de questions (Swissmedic p. 51 à 73 ; pce 9 jointe au recours [TAF pce 1]).

A.e Par préavis du 17 octobre 2018 (Swissmedic p. 75 à 84 ; pce 10 jointe au recours [TAF pce 1]), Swissmedic a informé A._____ qu'il entendait rejeter sa demande d'autorisation en raison des deux objections majeures relevées lors de l'examen des aspects cliniques de la demande (« Clinical Review »), dans la mesure où les réponses apportées le 6 juillet 2018 ne suffisaient pas à lever ces deux objections. S'agissant de la première objection, portant sur la pharmacocinétique et la sécurité en relation avec le principe actif M._____, Swissmedic a indiqué que ce principe actif administré par voie cutanée entraînait des irritations de la peau pouvant augmenter l'absorption de principes actifs administrés simultanément par voie cutanée ; en l'absence d'études menées spécifiquement avec la préparation sur la population cible, toute déclaration concernant la disponibilité systémique des principes actifs n'était finalement que pure spéculation ; les données produites ne permettaient donc pas d'exclure la possibilité que même un usage de la préparation conforme aux instructions puisse conduire à une concentration systémique en L._____ susceptible d'entraîner la formation de résistances et/ou des interactions. Dans sa seconde objection, relative à la question du bénéfice supplémentaire de l'association des deux principes actifs composant la préparation par rapport à l'utilisation de chaque monocomposant individuellement, Swissmedic a constaté que la preuve de ce bénéfice n'avait pas été apportée ; la documentation soumise ne permettait pas de déterminer de façon concluante comment un traitement par addition fixe de M._____ agissait sur l'efficacité et la sécurité par rapport à un traitement par L._____, ni d'exclure le fait que l'association présente des inconvénients par rapport à L._____ en monothérapie (voir également procès-verbal

de la séance du « Human Medicines Expert Committee » [HMEC] du 9 octobre 2018 [Swissmedic p. 161 à 163]).

A.f Le 17 décembre 2018, ayant fait appel, pour répondre aux deux objections majeures soulevées par Swissmedic, à l'avis d'un expert médical, le Pr C._____, dermatologue, spécialiste en pharmacologie cutanée, A._____ a pris position sur le préavis de rejet de Swissmedic (Swissmedic p. 91 à 109 ; pce 11 jointe au recours [TAF pce 1] ; voir également CV du Pr C._____ [pce 12 jointe au recours (TAF pce 1)]).

B.

Par décision du 8 mars 2019 (Swissmedic p. 111 à 122 ; pce 3 jointe au recours [TAF pce 1]), Swissmedic a rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation B._____, estimant que les deux objections soulevées dans son préavis subsistaient. S'agissant de la pharmacocinétique et la sécurité, Swissmedic a relevé qu'aucune donnée sur les effets de la préparation (combinaison des deux substances L._____ et M._____) n'ayant été fournie, la proportion de la résorption des deux substances dans le corps restait inconnue ; on ne pourrait dès lors exclure que même en cas d'application conforme aux instructions, l'exposition systémique à L._____ ne dépasse le seuil critique et n'entraîne le développement de résistance à l'antibiotique. Quant au bénéfice de l'association des deux substances par rapport à l'utilisation séparée de chaque substance, il ne serait toujours pas établi, l'argumentaire transmis par A._____ et les références qui y sont citées ne suggérant, ni ne démontrant aucun rapport bénéfice-risque positif (voir également rapports internes de Swissmedic : « Kurzkomentar Klinik » et « Gemeinsamer Kommentar zu Gesuchen nach Art. 13 HMG » [Swissmedic p. 123 à 138 et p. 139 à 160]).

C.

C.a Le 8 avril 2019, A._____, représentée par Me Gilles Aebischer, a formé recours contre la décision du 8 mars 2019, dont elle demande l'annulation (TAF pce 1). La recourante conclut principalement à l'admission de la demande d'autorisation de sa préparation B._____ ou, subsidiairement, au renvoi de la cause à Swissmedic pour nouvelle décision. A l'appui de son recours, elle soutient en substance que la décision attaquée aurait dû être rendue non pas selon l'ancien droit, mais en application de la LPT et de ses ordonnances d'exécution révisées, en vigueur dès le 1^{er} janvier 2019, en particulier les art. 16 ss de l'ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd, RS 812.212.21) : la

prise en compte de ces nouvelles dispositions d'exécution n'aurait pas permis à Swissmedic de rendre une décision identique à la décision attaquée. La recourante estime en outre qu'en décidant de procéder à son propre examen scientifique dans le cas d'espèce, Swissmedic a outrepassé son pouvoir d'appréciation et violé les art. 13 LPT^h et 17 OMéd, qu'il existerait à l'art. 13 LPT^h une présomption que le médicament déjà autorisé à la mise sur le marché dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent satisfait aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises par le droit suisse et qu'il appartiendrait à Swissmedic de renverser cette présomption, en prouvant que le médicament en cause ne satisfait pas aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. La recourante considère encore que Swissmedic, en précisant dans la décision litigieuse qu'il a procédé à une expertise scientifique, mais sans expliquer les raisons pour lesquelles il a jugé nécessaire d'effectuer cette expertise, a violé son droit d'être entendue, lequel implique notamment pour l'autorité l'obligation de motiver ses décisions.

La recourante conteste par ailleurs dans leur intégralité les deux objections majeures retenues par Swissmedic dans la décision litigieuse, et produit, à propos de la première objection relative à la pharmacocinétique et la sécurité, un rapport du Pr D._____, expert en sciences pharmaceutiques de l'Université de Z. (pces 13 et 14 jointes au recours [TAF pce 1]). Concernant la seconde objection relative à l'absence de preuve d'un bénéfice de l'association fixe par rapports à chaque monocomposant, elle reprend dans son intégralité l'avis du Pr C._____ tel que présenté en réponse au préavis de rejet. Elle demande au demeurant la désignation d'un expert neutre pour évaluer ces objections.

Enfin, la recourante estime que la décision entreprise viole le principe de proportionnalité, en se prévalant essentiellement de problèmes de résistances aux antibiotiques pour rejeter la demande d'autorisation. Or, cette problématique serait propre à chaque médicament contenant un antibiotique, qu'il faudrait alors ne plus autoriser pour la simple raison qu'il contient un antibiotique et qu'il existe un risque de résistance sous-jacent. De l'avis de la recourante, un tel raisonnement ne serait pas tenable et ne respecterait pas le principe de proportionnalité.

C.b Dans sa réponse du 29 juillet 2019 (TAF pce 7), l'autorité inférieure a conclu au rejet du recours. Elle soutient que c'est le droit en vigueur au moment du dépôt de la demande d'autorisation, soit le 2 août 2017, qui doit trouver application en l'espèce, et que la préparation B._____ devait

de toute façon faire l'objet d'une évaluation scientifique approfondie, que ce soit en application de l'ancien droit ou du nouveau droit. Swissmedic explique en effet que le fait que la combinaison des substances en cause dans B._____ soit nouvelle et non encore autorisée en Suisse, et qu'elle propose l'administration d'un antibiotique par voie cutanée est de nature à susciter des réserves sérieuses, compte tenu des propres examens précédents de Swissmedic ; c'est la raison pour laquelle ce dernier a procédé à un examen scientifique, comme le lui enjoignent tant l'art. 5b de l'ancienne ordonnance du 17 octobre 2001 sur les médicaments (aOMéd, RO 2001 3420), abrogée au 1^{er} janvier 2019, que l'art. 17 OMéd. Swissmedic précise en outre que par la préparation B._____, la recourante propose une innovation qui n'est pas encore autorisée en Suisse, autrement dit une nouvelle association médicamenteuse fixe de deux principes actifs au sens de l'art. 6 OEMéd. Or, la recourante n'aurait pas en l'espèce fourni la documentation exigée par l'art. 6 OEMéd, soit les données cliniques prouvant l'efficacité et la sécurité de l'association fixe par rapport aux différents composants, ainsi que la preuve que les bénéfices et risques potentiels de l'association fixe ont été examinés par rapport aux différents composants.

Enfin, l'autorité inférieure relève que dans la mesure où la démonstration du bénéfice de la combinaison proposée par rapport aux risques de développement de résistance aux antibiotiques n'a pas été apportée, elle a considéré que le refus de l'autorisation de mise sur le marché était la seule mesure qui permette de poursuivre de manière adéquate et efficace le but d'intérêt public visant précisément à empêcher le développement de la résistance aux antibiotiques.

Swissmedic a joint à sa réponse sa correspondance avec A._____, ainsi que les pièces majeures du dossier, sous forme imprimée (Swissmedic p. 1 à 163 et annexes 1 à 9), et l'ensemble du dossier (dossier suisse et dossier déposé auprès des autorités françaises) sous forme électronique, par le biais d'un CD-ROM de données (voir *supra* A.a), transmis à la recourante par ordonnance du Tribunal du 10 septembre 2019 (TAF pce 8).

C.c Dans sa réplique du 22 novembre 2019 (TAF pce 12), la recourante, se référant à l'exemplaire caviardé du procès-verbal du HMEC – barrant les noms des membres ayant siégé et ceux des autres substances thérapeutiques discutées lors de la séance – porté à sa connaissance dans le cadre de la réponse au recours, demande, sur la base des art. 6 al. 1 CEDH et 30 al. 1 Cst., ainsi que 6 al. 1 LTrans (RS 152.3) en relation avec 10 al. 1 LTrans, l'accès à un exemplaire non caviardé du procès-verbal

précité, contenant l'identité des membres du HMEC appelés à se prononcer sur la préparation en cause et leurs déclarations d'intérêts.

Pour le reste, elle persiste dans la motivation et les conclusions de son recours, s'agissant du droit applicable, de sa lecture des art. 13 LPT^h et 17 OMéd et de leur prétendue violation, ainsi que de la présomption que prévoirait l'art. 13 LPT^h. Elle nie en outre le caractère d'innovation de la préparation en cause, et ajoute que la décision litigieuse violerait le principe de l'égalité de traitement, dans la mesure où Swissmedic a déjà octroyé des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments comparables à la préparation B._____, en particulier le médicament E._____.

C.d Par duplique du 28 février 2020 (TAF pce 16), l'autorité inférieure a maintenu ses conclusions précédentes. Elle confirme en particulier que, contrairement à ce que soutient la recourante, elle aurait aussi procédé à un examen scientifique si elle avait appliqué le nouveau droit, dans la mesure où la demande d'autorisation a suscité des réserves sérieuses et que ce critère existe également comme condition à l'examen scientifique de Swissmedic sous le nouveau droit. L'autorité inférieure précise que la lutte contre le développement de la résistance aux antibiotiques ne vise pas et ne conduit pas à refuser toutes les autorisations concernant des antibiotiques, mais à une vigilance accrue s'agissant d'un médicament contenant un antibiotique, avant tout lors de l'analyse risques-bénéfices qui doit être effectuée pour le médicament. Elle répond en outre à la recourante à propos du grief de violation de l'égalité de traitement, signalant que la situation de B._____ est tout à fait différente de celle de E._____, ne serait-ce que parce que la demande d'autorisation de B._____ était incomplète ; il n'y aurait pas lieu dès lors d'invoquer une quelconque violation de l'égalité de traitement.

Swissmedic joint notamment à sa duplique, pour information, son courrier du 16 janvier 2020 adressé à la recourante, dans lequel il a indiqué considérer comme irrecevable la demande formulée par la recourante, visant à obtenir un exemplaire non caviardé du procès-verbal de la séance du HMEC. L'autorité inférieure produit également, outre le guide complémentaire « Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu HMV4 » (version au 1^{er} décembre 2019), trois articles concernant la résistance aux antibiotiques et la pharmacocinétique de produits topiques, ainsi qu'un projet de lignes directrices du « Committee for medicinal products for human use » (CHMP).

C.e Dans des observations du 15 mai 2020 (TAF pce 22), la recourante a réitéré les conclusions de son recours et maintenu l'ensemble des griefs soulevés précédemment. Elle explique en particulier que le Conseil fédéral avait décidé de simplifier la procédure d'autorisation selon l'art. 13 LPTh dans le cadre de la révision partielle de la loi fédérale du 6 octobre 1995 sur les entraves techniques au commerce (LETC, RS 946.51) et que c'est dans ce contexte qu'il a adopté les dispositions d'exécution de l'art. 13 LPTh, le but étant, en réduisant, voire supprimant l'expertise scientifique de Swissmedic, que les médicaments déjà admis dans des pays disposant de procédures d'homologation équivalentes ne subissent pas une nouvelle procédure complète en Suisse. Pour le surplus, la recourante reprend, en la développant, son argumentation concernant la violation prétendue des art. 13 LPTh et 17 OMéd, concernant les objections majeures retenues par Swissmedic ainsi que concernant la question de la violation de l'égalité de traitement.

Elle joint à ses observations en particulier le guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPTh HMV4 » dans sa version au 5 mai 2020, un extrait de la Stratégie Antibiorésistance Suisse, du 18 novembre 2015, et le Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques, établi par le Bureau régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé, du 10 juin 2011.

C.f Par décision incidente du 30 juillet 2020 (TAF pce 23), le Tribunal administratif fédéral a rejeté la demande de consultation du procès-verbal non-caviardé du HMEC déposée par la recourante. Il a considéré qu'il n'y avait pas dans ce cadre, en particulier, de violation du droit d'être entendu et des art. 6 al. 1 CEDH et 30 al. 1 Cst., et qu'il n'avait pas à se saisir en l'état d'une quelconque procédure sur la base de la LTrans.

C.g Par écriture spontanée du 30 octobre 2020 (TAF pce 27), Swissmedic, en réponse à un argument présenté par la recourante dans ses observations du 15 mai 2020, explique que si la révision partielle de la LETC vise effectivement à simplifier les procédures d'homologation, elle ne prévoit ni d'inverser le principe de la LPTh en prévoyant une reconnaissance automatique de l'autorisation, ni de nouvellement soumettre les médicaments au régime de la nouvelle approche, à savoir abandonner le système d'homologation pour les médicaments. L'autorité inférieure conclut dès lors, d'une part, que la présomption de conformité qu'allègue la recourante ne peut pas être construite sur l'art. 4 al. 5 LETC, puisque cette disposition pose les principes de la nouvelle approche alors

que les médicaments restent soumis à l'ancienne approche, celle de l'homologation, et, d'autre part, que la LETC n'a pas pour but de forcer la reconnaissance automatique et systématique des autorisations, rapports ou dossiers des autorités étrangères et réserve le droit aux autorités suisses de vérifier dans des cas d'espèce les données fournies.

C.h Dans une détermination du 23 novembre 2020 (TAF pce 29), la recourante rétorque qu'à son sens, la présomption de conformité du médicament ressort des travaux préparatoires concernant l'art. 13 LPTh, et que l'art. 13 LPTh n'ayant pas déployé jusqu'ici d'effets suffisants, le législateur a décidé d'aborder ce point dans le cadre de la révision partielle de la LETC afin de réaffirmer la volonté d'abandonner des prescriptions spéciales pour la Suisse, également dans le domaine des médicaments, dans le but d'éviter des entraves techniques au commerce avec les pays membres de l'Union européenne (UE).

D.

Les arguments et autres faits de la cause seront exposés et discutés ci-après, en tant que de besoin.

Droit :

1.

1.1 Sous réserve des exceptions – non réalisées en l'espèce – prévues à l'art. 32 LTAF, ce Tribunal, en vertu de l'art. 31 LTAF, connaît des recours contre les décisions au sens de l'art. 5 PA, prises par les autorités citées à l'art. 33 LTAF. En particulier, les décisions rendues par Swissmedic, établissement de la Confédération au sens de l'art. 33 let. e LTAF (art. 68 al. 1 et 2 LPTh), peuvent être contestées devant le Tribunal administratif fédéral, conformément à l'art. 84 al. 1 LPTh.

1.2 La procédure devant le Tribunal administratif fédéral est régie par la PA, pour autant que la LTAF et la LPTh n'en disposent autrement (art. 37 LTAF et 84 al. 1 LPTh). Selon un principe général, les règles de procédure sont applicables dès leur entrée en vigueur à tous les cas en cours, sauf dispositions transitoires contraires (ATF 130 V 1 consid. 3.2 ; 129 V 113 consid. 2.2).

1.3 Selon l'art. 48 al. 1 PA, quiconque a pris part à la procédure devant l'autorité inférieure ou a été privé de la possibilité de le faire, est spécialement atteint par la décision attaquée et a un intérêt digne de

protection à son annulation ou à sa modification, a qualité pour recourir. La recourante remplit manifestement ces conditions.

1.4 Au surplus, déposé en temps utile et dans les formes requises par la loi (art. 50 al. 1 et 52 al. 1 PA), et l'avance sur les frais de procédure ayant été dûment acquittée (art. 63 al. 4 PA ; TAF pce 3), le recours est recevable.

2.

2.1 En sa qualité d'autorité de recours, le Tribunal administratif fédéral dispose d'une pleine cognition (art. 49 PA). Il vérifie d'office les faits constatés par l'autorité inférieure (art. 12 PA), sous réserve du devoir de collaborer des parties (art. 13 PA). Il applique le droit d'office, sans être lié par les motifs invoqués (art. 62 al. 4 PA), ni par l'argumentation juridique développée dans la décision (ATF 135 III 397 consid. 1.4 ; 128 II 145 consid. 1.2.2 ; MOSER/BEUSCH/KNEUBÜHLER, *Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht*, 2^e éd., Bâle 2013, n. 1.55). Cela étant, il se concentre en principe sur les griefs soulevés et peut se limiter à ceux qui, sans arbitraire, lui paraissent pertinents (ATF 133 III 439 consid. 3.3 ; 130 II 530 consid. 4.3) ; il n'examine les questions de droit non invoquées que dans la mesure où les arguments des parties ou le dossier l'y incitent (ATF 135 I 91 consid. 2.1 ; ATAF 2014/24 consid. 2.2 et les réf. cit. ; arrêt du TAF C-1256/2020 du 12 septembre 2022 consid. 2.1).

2.2 Bien qu'étant au bénéfice d'un plein pouvoir de cognition, le Tribunal ne peut substituer sa propre appréciation à l'appréciation ou à la compétence technique de l'autorité de première instance lorsque la nature des questions litigieuses qui lui sont soumises l'exige, en particulier lorsqu'il s'agit d'examiner – comme en l'espèce – des questions qui requièrent des connaissances techniques, que l'autorité inférieure est, vu sa compétence propre ou sa proximité avec l'objet du litige, mieux à même d'apprécier. Aussi l'autorité juridictionnelle administrative doit-elle respecter le pouvoir d'appréciation reconnu à l'autorité administrative de première instance, en faisant preuve de retenue lorsqu'elle exerce son propre pouvoir d'appréciation et en ne s'écartant pas sans nécessité ni motif pertinent de la solution opportune ou convenable retenue par l'autorité inférieure (ATF 135 II 296 consid. 4.4.3 ; 133 II 35 consid. 3 ; arrêts du TF 2C_844/2018 du 12 juin 2020 consid. 5.6.1 ; 2C_769/2015 du 25 mai 2016 consid. 2.2 ; arrêt du TAF C-5006/2019 du 31 mars 2021 consid. 3.3).

3.

Défini par les conclusions au recours ainsi que par la décision attaquée, le litige a pour objet le refus de Swissmedic d'autoriser la mise sur le marché, requise en application de l'art. 13 LPTh, de la préparation B._____.

4.

4.1 Le but de la LPTh est d'abord de protéger la santé de l'être humain (et des animaux) en visant à garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces, et contribuer à promouvoir efficacement la santé publique. Pour ce faire, la loi fixe, aux art. 8 ss LPTh, le principe de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, assorti de procédures strictes (MADELEINE HIRSIG-VOUILLOZ, La responsabilité civile du fait du médicament en droit suisse, 2022, n. 56, 66 et 67 et les réf. cit.).

4.2 Ainsi, la loi prévoit qu'à l'exclusion d'exceptions non réalisées en l'espèce, prévues à l'art. 9 al. 2 LPTh, les médicaments prêts à l'emploi doivent avoir été autorisés par l'institut Swissmedic pour pouvoir être admis sur le marché suisse (les accords internationaux sur la reconnaissance des autorisations de mise sur le marché étant réservés ; art. 9 al. 1 LPTh). Quiconque sollicite l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament doit en particulier apporter la preuve que le médicament est de qualité, sûr et efficace, et doit faire figurer dans sa demande d'autorisation les données et les documents essentiels à son appréciation, que Swissmedic précise dans ses ordonnances d'exécution (art. 10 al. 1 let. a et art. 11 LPTh). En d'autres termes, pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, le fabricant doit apporter la preuve scientifique que son médicament est sûr et efficace pour l'indication thérapeutique revendiquée, c'est-à-dire contre la maladie mentionnée dans la notice d'emploi (HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 69).

4.3 Suite à la révision partielle de LETC, la Suisse a introduit, par le biais de l'art. 16a al. 1 LETC, le principe « Cassis de Dijon » aux produits provenant de la Communauté européenne. Ainsi, les produits qui satisfont aux prescriptions techniques de l'UE ou d'un Etat membre de celui-ci ou de l'Espace économique européen (EEE) peuvent être commercialisés librement en Suisse sans contrôle préalable. Toutefois, quelques exceptions destinées à protéger des intérêts publics prépondérants sont admises (art. 16a al. 2 LETC). Les produits exclus du principe « Cassis de Dijon » sont inscrits sur une liste négative établie par le Secrétariat d'Etat à l'économie, dans laquelle les médicaments sont expressément

mentionnés (Liste_Négative_fr_20191120.pdf ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, Heilmittelgesetz, 2^e éd. 2022, n° 9a ad art. 13).

Cela étant, comme le relève à plusieurs reprises la recourante (TAF pce 1 p. 6 et 9 ; pce 12 p. 10 ; pce 22 p. 14, et également p. 9 à 12), en vue de supprimer d'inutiles entraves techniques au commerce sans pour autant présenter de risques pour la santé des êtres humains et des animaux, la loi prévoit une procédure d'autorisation de mise sur le marché simplifiée pour des médicaments ou procédés autorisés à l'étranger. Cette procédure trouve son fondement à l'art. 13 LPT_h, disposition spéciale complémentaire à l'art. 9 LPT_h ; l'art. 13 LPT_h dispose que « si un médicament ou un procédé a déjà été autorisé à la mise sur le marché dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, les résultats des essais effectués en vue de l'octroi de l'autorisation sont pris en considération » (HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 102 ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 1 ad art. 13). Swissmedic a établi une « Liste de tous les pays ayant institué un système de contrôle des médicaments équivalent (à usage humain) », qui comprend en particulier les Etats membres de l'EEE, dont la France et l'Allemagne (voir TAF pce 7, p. 9, ch. 14 ; ZL000_00_011f_VZ Liste de tous les pays ayant institué un système de contrôle des médicaments à usage humain équivalent (3).pdf). Ces deux pays ayant autorisé la préparation B. _____ avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché en Suisse (voir *supra* Faits A.a), c'est donc à bon droit que la recourante a présenté sa demande auprès de Swissmedic en application de l'art. 13 LPT_h.

4.4 Le Conseil fédéral a édicté des dispositions d'exécution relatives à l'art. 13 LPT_h. Jusqu'au 31 décembre 2018, ces dispositions se trouvaient aux art. 5a ss aOMéd. Dans le cadre de la révision dont ont fait l'objet la LPT_h et ses ordonnances d'exécution, qui a abouti à l'adoption de la loi révisée, le 18 mars 2016 (loi fédérale du 18 mars 2016 modifiant la LPT_h [RO 2017 2745, 2018 3575 ; FF 2013 1]), l'aOMéd, du 17 octobre 2001, a été abrogée et remplacée par l'OMéd, du 21 septembre 2018, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2019. Dorénavant, la procédure d'autorisation de mise sur le marché en Suisse de médicaments déjà autorisés à l'étranger est décrite aux art. 16 ss OMéd.

4.4.1 Si les art. 5a aOMéd et 16 OMéd posent le principe d'une telle procédure et les conditions, en particulier documentaires, à remplir dans ce cadre, l'art. 5b aOMéd et 17 OMéd prévoient des règles particulières pour dire dans quels cas il est possible pour Swissmedic de restreindre son examen scientifique, voire d'y renoncer, et dans quel cas il faut en effectuer

un ; ces règles particulières quant à l'examen de Swissmedic s'appliquent spécifiquement aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, déjà autorisés à l'étranger, contenant des principes actifs connus. Tel est le cas en l'espèce, la préparation B._____ combinant deux principes actifs, L._____ et M._____, qui sont des substances connues, comme cela ressort du formulaire « Demande d'autorisation/de modification médicaments à usage humain » du 27 juillet 2017, soumis à Swissmedic par la recourante (pce 4 jointe à TAF pce 1 ; voir également TAF pce 1 p. 3 en bas et p. 4 en haut), de la réponse de Swissmedic au recours (TAF pce 7, p. 9, ch. 13) et de la Liste élargie des médicaments autorisés à usage humain, tenue par Swissmedic (état au 30.11.2023 ; Listes et tableaux [swissmedic.ch]).

4.4.2 Ainsi, l'art. 5b aOMéd, applicable jusqu'au 31 décembre 2018, prévoyait que lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concernait un procédé ou un médicament contenant des principes actifs connus, Swissmedic se limitait en principe à une analyse des derniers résultats d'examen (rapports d'évaluation) présentés ayant été établis par les autorités étrangères ; si ces rapports ou ses propres examens précédents suscitaient des réserves sérieuses, Swissmedic procédait à un examen scientifique en se concentrant sur les points douteux (al. 1). L'alinéa 2 de l'art. 5b aOMéd disposait en outre que Swissmedic renonçait à examiner les rapports d'évaluation lorsque ceux-ci émanaient de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de l'Administration américaine des médicaments (US-FDA), à moins que les décisions de ces autorités ne se contredisent ou qu'elles ne suscitent des réserves sérieuses compte tenu des examens précédents de Swissmedic.

L'art. 17 OMéd prévoit désormais, à son alinéa premier, que Swissmedic n'effectue pas de propre examen scientifique pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un procédé ou d'un médicament contenant des principes actifs connus qui a déjà été autorisé dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent (al. 1 let. a), à moins que le procédé ou le médicament ait fait l'objet d'une procédure d'autorisation dans deux pays ou plus ayant institué un contrôle des médicaments équivalent et que les décisions des autorités de ces états se contredisent (al. 2 let. a), ou si la décision d'autorisation étrangère suscite des réserves sérieuses compte tenu des examens précédents de Swissmedic, de nouvelles connaissances publiées dans la littérature spécialisée ou d'informations obtenues dans le cadre de la collaboration avec d'autres autorités de contrôle des médicaments (al. 2 let. b). Dans

ces deux situations, Swissmedic procède à un examen scientifique limité aux points douteux (al. 3).

5.

En l'espèce, bien qu'elle date du 8 mars 2019, la décision litigieuse a été rendue en application de la LPT_h et de ses dispositions d'exécution dans leur version valable jusqu'au 31 décembre 2018, la demande d'autorisation, du 2 août 2017, ayant été introduite avant l'entrée en vigueur de la révision de cette loi et de ses ordonnances d'exécution.

5.1 La requérante conteste l'application au cas d'espèce du droit en vigueur avant le 1^{er} janvier 2019. Elle estime que dans la mesure où la LPT_h révisée, de même que la nouvelle OMéd ne contiennent aucune disposition de droit intertemporel réglant cette situation, le critère du moment du dépôt de la demande d'autorisation retenu par Swissmedic pour déterminer le droit applicable ne repose sur aucune base légale et ne poursuit aucun intérêt public particulier. Pour respecter le principe de la légalité et de l'intérêt public à la bonne application du droit, la décision attaquée aurait dû être rendue en application du nouveau droit, sachant qu'elle porte sur une demande d'autorisation de mise sur le marché qui vise des faits duratifs et a des conséquences juridiques dans le futur. La requérante relève également que la LPT_h révisée est censée améliorer son régime tendant à la protection de la santé et que le droit d'exécution de l'art. 13 LPT_h a été en grande partie modifié afin d'atteindre l'un des objectifs principaux de la révision de la LPT_h, à savoir faciliter l'accès aux médicaments en assouplissant en particulier les procédures d'autorisation pour les médicaments déjà autorisés dans un pays de l'UE. Dès lors, de l'avis de la requérante, c'est sur la base de ce nouveau droit d'exécution, à savoir, en particulier, le nouvel art. 17 OMéd, que Swissmedic aurait dû rendre sa décision (TAF pce 1 p. 5 à 7 ; pce 12 p. 7 à 9 ; pce 22 p. 6 à 8).

Swissmedic considère pour sa part qu'il est dans l'intérêt des administrés déposant une demande d'autorisation de pouvoir avoir confiance en la stabilité du droit pendant la durée de la procédure, et que les principes de la sécurité et de la prévisibilité du droit, ainsi que l'intérêt visant à protéger la confiance des parties, sont mieux servis lorsque l'autorité applique le droit en vigueur au moment de l'ouverture de la procédure. L'autorité inférieure relève encore qu'elle ne pouvait pas accorder le droit d'être entendu sous l'ancien droit, puis trancher ensuite directement sur la base du nouveau droit, sans violer, précisément, le droit d'être entendu. Par ailleurs, recommencer le processus d'évaluation et redonner le droit d'être entendu sur la base du nouveau droit aurait été contraire aux intérêts de la

recourante en rallongeant la procédure, d'autant que le but de la révision de la LPTh est d'accélérer les processus.

5.2 Selon les règles de droit intertemporel, le droit matériel applicable est en principe celui en vigueur lors de la réalisation de l'état de fait qui doit être apprécié juridiquement ou qui a des conséquences juridiques, sous réserve de dispositions particulières du droit transitoire (ATF 146 V 364 consid. 7.1 ; 139 V 335 consid. 6.2 ; 136 V 24 consid. 4.3 ; 129 II 497 consid. 5.3.2).

En l'occurrence, la LPTh modifiée et son droit d'exécution ne contiennent aucune disposition de droit intertemporel réglant la situation du présent cas, soit un changement de droit pendant la durée d'une procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament devant l'autorité administrative. Dès lors, la question du droit applicable à la présente espèce devrait être résolue, d'une part, selon la règle de base du droit intertemporel et les principes généraux qui en découlent, à savoir les principes de non-rétroactivité des lois, de l'effet immédiat de la loi, de la légalité et de l'intérêt public, qui militent pour l'application de la nouvelle loi, et d'autre part, en application des divers principes constitutionnels qui gouvernent l'activité administrative, soit les principes de la sécurité et de la prévisibilité du droit et/ou de la bonne foi, qui invitent à tenir compte du fait que l'administré s'est déterminé à accomplir l'acte introductif d'instance sur la base de l'ancienne loi (MILENA PIREK, L'application du droit dans le temps et la non-rétroactivité, *in* : Les grands principes du droit administratif, 2022, p. 135 à 153 ; DUBEY/ZUFFEREY, Droit administratif général, 2014, n. 363 et 365 ; MOOR/FLÜCKIGER/MARTENET, Droit administratif, vol. I, 3^e éd. 2012, ch. 2.4.2.3, en particulier p. 187 et 188).

5.3 La question du droit applicable n'a toutefois pas à être tranchée ici. Contrairement à ce que soutient la recourante, la décision litigieuse doit en effet être confirmée en dépit des modifications apportées au droit d'exécution de l'art. 13 LPTh, lequel n'a au demeurant pas été modifié au 1^{er} janvier 2019.

6.

6.1 Citant le Message du Conseil fédéral concernant une loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux du 1^{er} mars 1999 à propos de l'art. 13 LPTh (FF 1999 III 3151, p. 3196), la recourante allègue dans un premier temps qu'il existe une présomption que le médicament déjà autorisé à la mise sur le marché dans un pays étranger ayant institué un

contrôle des médicaments équivalent satisfait aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises par le droit suisse ; si Swissmedic avait des doutes à cet égard et entendait renverser cette présomption, il aurait dû alors prouver que les constatations faites par les autorités étrangères n'étaient pas correctes, autrement dit que le médicament en cause ne satisfaisait pas aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité (TAF pce 1 p. 8 et 16 ; TAF pce 12 p. 13 ; TAF pce 22 p. 17 et 18 ; TAF pce 29). Il aurait dû notamment procéder à un échange d'informations avec les autorités sanitaires françaises et allemandes à des fins de clarifications avant de s'adresser à la recourante pour qu'elle apporte les preuves de sécurité et de bénéfice supplémentaire de la préparation (TAF pce 22 p. 14).

6.2 La révision dont ont fait l'objet la LPTh et ses ordonnances d'exécution, ayant abouti à l'adoption par le parlement fédéral, le 18 mars 2016, de la loi révisée, a eu comme objectif de créer de nouvelles procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché pour certaines catégories de médicaments, en particulier ceux autorisés à l'étranger au sens de l'art. 13 LPTh (HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 57 et 100). L'art. 13 LPTh, qui n'a pas été modifié, et son droit d'exécution, ancien comme nouveau, prévoient ainsi une procédure d'autorisation allégée : tandis que l'art. 13 LPTh dispose que lorsqu'un médicament a déjà été autorisé à la mise sur le marché dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, les résultats des examens effectués en vue de l'autorisation à l'étranger sont pris en considération par Swissmedic, son droit d'exécution précise quelles sont les exigences que le requérant doit remplir pour que ces résultats soient pris en considération, puis dans quels cas Swissmedic n'a pas à procéder à un examen scientifique et à quelles conditions il en effectue tout de même un (art. 5a ss aOMéd et 16 ss OMéd).

Ainsi, s'il est vrai, comme le relève la recourante, que le Conseil fédéral, dans son message du 1^{er} mars 1999 (texte en français), déclare, à propos de l'art. 13 LPTh, que lorsqu'un médicament est autorisé sur le marché d'un ou de plusieurs pays disposant d'un contrôle des médicaments équivalent au contrôle effectué en Suisse, il y a lieu de présumer que ce médicament satisfait aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises par le droit suisse, cela n'implique pas une reconnaissance automatique en Suisse d'autorisations de mise sur le marché de médicaments octroyées dans un autre pays ; la Suisse refuse l'idée d'une telle reconnaissance automatique, et les textes légaux ne la prévoient pas (HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 102 et les réf. cit. ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 7 et 9i ad art. 13 ; ATAF 2009/13 consid. 6.2). La recourante ne soutient d'ailleurs pas le contraire (TAF pce 1 p. 8,

2^e paragraphe ; TAF pce 29). On peut relever en outre que le texte en allemand du message du 1^{er} mars 1999 utilise le terme « Hinweis », évoquant l'idée d'« indice » que le médicament satisfait aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises par le droit suisse, et non pas celle de « présomption » (« Vermutung » ; FF 1999 III 3453 p. 3500 ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 5 et 13 ad art. 13). Le Conseil fédéral ajoute du reste dans son message, et cela correspond au texte de l'art. 13 LPTh, que « pour prendre sa décision, l'institut devra dûment tenir compte des rapports et autres documents établis par les autorités étrangères, ce qui ne l'empêchera pas de procéder lui-même à une évaluation » : non seulement il n'y a pas en Suisse de reconnaissance automatique d'autorisations de mise sur le marché octroyées à l'étranger, mais Swissmedic n'est pas, de plus, lié par les rapports et autres documents établis par les autorités étrangères (TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 14 ad art. 13). Le principe posé par la LPTh demeure celui de l'autorisation de mise sur le marché, dont les procédures, ordinaire ou simplifiées, jouent un rôle essentiel comme mesure de prévention et de sécurité, visant à éliminer *a priori* les produits jugés trop dangereux ou inefficaces (HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 67).

Dans ce contexte, conformément à l'art. 10 al. 1 LPTh, il appartient à celui ou celle qui sollicite l'autorisation de mise sur le marché, notamment d'apporter la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament dont l'autorisation de mise sur le marché est requise, que la procédure d'autorisation soit ordinaire ou simplifiée ; la tâche de Swissmedic sera quant à elle d'examiner la demande qui lui est soumise, dans une procédure toutefois allégée lorsqu'il s'agit d'un médicament déjà autorisé à l'étranger : dans ce cas, si les exigences des art. 16 ss OMéd (auparavant art. 5a ss aOMéd) sont remplies et pour autant, en outre, que le médicament en question contienne des principes actifs connus, Swissmedic n'effectue pas, en principe, de propre examen scientifique ou s'il en effectue un, le limite aux points douteux (LOUISA GALBRAITH, Praxishandbuch Produktregulierung, 3. Teil : Heilmittelrecht, 2023, n. 1559 et 1567 ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 14 ad art. 13 ; arrêt du TAF C-4853/2009 et C-4687/2010 du 26 septembre 2012 consid. 8.3.2).

6.3 En conséquence, comme l'expose l'autorité inférieure (TAF pce 16 ch. 27 à 29), la procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché prévue par l'art. 13 LPTh et son droit d'exécution ne saurait avoir pour effet qu'il n'appartiendrait plus, dans le cadre de cette procédure, à celui ou celle qui sollicite l'autorisation de mise sur le marché de prouver la qualité, la

sécurité et l'efficacité du médicament concerné, comme l'exige l'art. 10 al. 1 LPT_h, mais qu'il reviendrait alors à Swissmedic d'apporter la preuve du contraire (SCHOTT/ALBERT, Basler Kommentar, op. cit., n° 3 ad art. 10 et les réf. cit.). Le Tribunal doute au demeurant que l'objectif de la révision de la LPT_h visant à faciliter l'accès au marché suisse de médicaments déjà autorisés à l'étranger et à assouplir et accélérer les procédures d'autorisation pour ces médicaments, afin, en particulier, de libérer des ressources dont Swissmedic aurait besoin pour d'autres activités, serait rempli si c'était dorénavant à Swissmedic de prouver qu'un médicament, bien qu'autorisé à l'étranger, ne satisfait pas aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité exigés en droit suisse.

7.

7.1 La recourante soutient dans un deuxième temps qu'en considération de l'un des objectifs principaux de la révision ordinaire de la LPT_h, qui était de faciliter l'accès aux médicaments en assouplissant et simplifiant en particulier les procédures d'autorisation pour les médicaments déjà autorisés dans un pays de l'UE, les nouvelles dispositions d'exécution de l'art. 13 LPT_h, soit les art. 16 ss OMéd, ont considérablement réduit la portée de l'examen mené par Swissmedic lorsque la procédure d'autorisation concerne précisément ce type de médicaments. Elle estime que si l'autorité inférieure avait appliqué les nouvelles dispositions de l'OMéd, elle n'aurait pas pu effectuer d'examen scientifique et, par conséquent, n'aurait pas pu rendre une décision identique à la décision attaquée (TAF pce 1 p. 6, 7) ; elle allègue aussi qu'admettre que les conditions d'application ressortant de l'art. 17 OMéd et de l'art. 5b aOMéd, respectivement le pouvoir d'interprétation qui en découle, sont identiques reviendrait à vider de son sens la révision ordinaire de la LPT_h sur ce point (TAF pce 12 p. 10).

Ainsi, la recourante avance qu'avant l'entrée en vigueur de la révision ordinaire, Swissmedic ne devait renoncer complètement à procéder à un examen scientifique du dossier d'autorisation que lorsque celui-ci portait sur un médicament qui contenait des principes actifs connus et qui avait déjà été autorisé par l'EMA ou par l'US-FDA, conformément à l'art. 5b al. 2 aOMéd (TAF pce 1 p. 6 et 7). De l'avis de la recourante, l'art. 5b aOMéd prévoyait comme principe que Swissmedic devait procéder à un examen scientifique si les rapports d'évaluation ou ses propres rapports suscitaient des réserves sérieuses (TAF pce 12 p. 10 en bas et 11 en haut). Au contraire, l'art. 17 OMéd prévoirait désormais, à son premier alinéa, le principe de l'absence d'examen scientifique, conservant tout de même la

possibilité de procéder à cet examen si l'une des deux exceptions ressortant de l'art. 17 al. 2 OMéd était satisfaite. La première de ces exceptions porterait sur les cas dans lesquels le médicament a fait l'objet de plusieurs décisions d'autorités de pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, lesquelles décisions apparaîtraient contradictoires, tandis que la deuxième exception porterait uniquement sur les cas dans lesquels le médicament a fait l'objet d'une seule décision étrangère, laquelle susciterait des réserves sérieuses. Il s'agirait là, selon la recourante, de la différence centrale entre le nouveau et l'ancien droit d'exécution de l'art. 13 LPT_H. L'objectif poursuivi au travers de l'exception de l'art. 17 al. 2 let. a OMéd serait donc de limiter le pouvoir d'examen de Swissmedic de sorte que ce dernier n'ait pas la possibilité d'effectuer son propre examen scientifique, lorsque, comme en l'espèce, il existe plusieurs décisions autorisant un médicament rendues par des autorités de pays ayant instauré un système de contrôle équivalent. De l'avis de la recourante, Swissmedic ne devait pas, dès lors, effectuer de propre examen scientifique dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché de B. _____ ; en procédant néanmoins à cet examen, il aurait excédé son pouvoir d'appréciation (TAF pce 1 p. 6 et 7 ; TAF pce 12 p. 11 et 12 ; TAF pce 22 p. 14 à 16).

7.2 L'un des objectifs de la révision ordinaire de la LPT_H était effectivement de faciliter l'accès aux médicaments en assouplissant en particulier les procédures d'autorisation pour les médicaments déjà autorisés dans un pays étranger. Ainsi, il convenait de réduire l'expertise scientifique de Swissmedic, voire de la supprimer, sur la base de critères précis et sous réserve de la présentation d'un dossier complet (« Rapport sur la simplification de procédures d'homologation existantes pour des produits déjà homologués à l'étranger selon des prescriptions équivalentes » : FF 2008 6731 p. 6736 ; « Heilmittelverordnungspaket IV, Erläuterungen zur Verordnung über die Arzneimittel », septembre 2018, p. 12 ad art. 17). Cela étant, on ne saurait suivre la recourante dans sa lecture comparative des art. 5b aOMéd et 17 OMéd.

7.2.1 Selon l'art. 5b aOMéd, en cas de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament contenant des principes actifs connus, déjà autorisé à l'étranger, Swissmedic devait en principe se borner à analyser les rapports d'évaluation, soit les derniers résultats d'examen, établis par les autorités étrangères, et procédait à un examen scientifique si ces rapports, ou les propres examens précédents de Swissmedic, « suscitaient des réserves sérieuses » (al. 1). L'absence d'examen scientifique était prévue à l'al. 2 et ne concernait que les décisions d'autorisation émanant

de l'EMA et de l'US-FDA, dont les rapports d'évaluation n'avaient pas à être examinés par Swissmedic, à deux exceptions près : si ces décisions se contredisaient ou si elles suscitaient des réserves sérieuses. L'art. 17 OMéd a fait de l'absence d'examen scientifique un principe, toujours accompagné des deux mêmes exceptions que celles figurant à l'art. 5b al. 2 aOMéd, principe s'appliquant dorénavant à toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament contenant des principes actifs connus et ayant déjà été autorisé par un pays ayant institué un contrôle des médicaments jugé équivalent, et non plus que par l'EMA ou l'US-FDA. Il s'agit là de la principale évolution du droit d'exécution de l'art. 13 LPTh, qui étend ainsi les situations dans lesquelles la procédure d'autorisation est allégée (Heilmittelverordnungspaket IV, Erläuterungen zur Verordnung über die Arzneimittel, septembre 2018, p. 12 et 13 ad art. 17).

7.2.2 Désormais, au sens de l'art. 17 OMéd, Swissmedic n'effectue pas de propre examen scientifique lorsqu'il est saisi d'une telle demande d'autorisation (al. 1 let. a), sauf dans deux situations.

Dans la première de ces situations, lorsque le médicament a fait l'objet d'une procédure d'autorisation dans deux pays ou plus ayant institué un contrôle des médicaments équivalent et que les décisions de ces Etats se contredisent (al. 2 let. a), il y a lieu de procéder à un examen scientifique ; tel n'est toutefois pas le cas en l'occurrence, la France et l'Allemagne ayant toutes deux autorisés la préparation B._____. Ce point n'est pas litigieux ici et ce n'est pas par le biais de cette exception qu'un examen scientifique de Swissmedic peut se justifier. L'autre situation concerne le cas où la décision d'autorisation étrangère « suscite des réserves sérieuses » compte tenu des examens précédents de Swissmedic, de nouvelles connaissances publiées dans la littérature spécialisée ou d'informations obtenues dans le cadre de la collaboration avec d'autres autorités de contrôle des médicaments (al. 2 let. b).

A cet égard, la recourante soutient que cette seconde exception ne trouverait jamais application dès lors que le médicament dont l'autorisation de mise sur le marché est requise en Suisse a déjà été autorisé, comme en l'espèce, dans au moins deux pays ayant instauré un système de contrôle équivalent, et cela quand bien même ces décisions étrangères et le médicament en question susciteraient des réserves sérieuses auprès de Swissmedic.

Là encore, le Tribunal ne saurait se rallier à la lecture faite par la recourante du droit d'exécution de l'art. 13 LPTh. Le fait que l'exception prévue à l'art. 17 al. 2 let. a OMéd nécessite l'existence de deux décisions au moins pour qu'une contradiction entre ces décisions puisse éventuellement exister, ne saurait avoir pour conséquence que l'exception de la let. b ne peut plus concerner que la situation où il n'existe qu'une seule décision d'autorisation étrangère, à l'exclusion de la situation où il existerait plusieurs décisions étrangères similaires, autorisant toutes la mise sur le marché du médicament, mais suscitant des réserves sérieuses. Il s'agit de deux exceptions indépendantes l'une de l'autre, la contradiction entre deux ou plusieurs décisions appelant logiquement à examiner de plus près un médicament dont la mise sur le marché a été autorisée dans certains pays et refusée dans d'autres, tandis qu'un médicament, même déjà autorisé dans plusieurs pays, doit pouvoir être soumis à un examen plus approfondi si Swissmedic, de par ses connaissances et sa pratique, a des doutes sérieux sur sa qualité, sa sécurité ou son efficacité (HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 102 bas de la p. 120 et haut de la p. 121 ; TAF pce 16 ch. 26). Le fait d'être autorisé dans plusieurs pays n'est pas en soi une preuve scientifique de qualité, de sécurité et d'efficacité, et des doutes peuvent apparaître lors de l'étude de la demande d'autorisation par Swissmedic en particulier si un certain laps de temps, pendant lequel de nouvelles connaissances ont pu se développer, s'est écoulé depuis les examens scientifiques menés par les autorités étrangères.

7.2.3 Par ailleurs, la lecture que fait la recourante de l'art. 17 OMéd reviendrait à permettre l'autorisation automatique et systématique de mise sur le marché en Suisse de médicaments contenant des principes actifs connus, dès lors que ces médicaments ont été autorisés dans au moins deux pays ayant instauré un système de contrôle équivalent, et cela quand bien même Swissmedic devait avoir de sérieuses réserves quant au médicament en question. Or, comme exposé ci-avant, la Suisse refuse l'idée d'une reconnaissance automatique d'une autorisation de mise sur le marché octroyée par des pays étrangers (voir *supra* consid. 6.2 ; HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 102 p. 119 et les réf. cit. ; GALBRAITH, op. cit., n. 1567 ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 9i ad art. 13). Au demeurant, malgré la volonté de simplification des procédures d'autorisation de mise sur le marché, l'objectif de la législation relative aux médicaments reste inchangé, à savoir garantir la mise sur le marché de médicaments de qualité, sûrs et efficaces (art. 1 al. 1 LPTh ; Message du Conseil fédéral du 7 novembre 2012 concernant la modification de la loi sur les produits thérapeutiques : FF 2013 1, p. 10). Enfin, l'art. 17 OMéd n'a pas pour objet de fixer les conditions auxquelles une autorisation de

mise sur le marché d'un médicament doit être accordée, mais prévoit des normes qui précisent dans quels cas il est possible pour Swissmedic de renoncer à un examen scientifique et dans quels cas il faut en effectuer un (voir *infra* consid. 9.2 ; YVES DONZALLAZ, Traité de droit médical, vol. I, 2021, note de bas de page 1367).

7.3 En conclusion, lorsque, comme dans le cas d'espèce, une autorisation de mise sur le marché est requise en Suisse pour un médicament contenant des principes actifs connus et qui a déjà été autorisé dans au moins un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalents, Swissmedic, en application tant de l'art. 5b al. 1 aOMéd que de l'art. 17 OMéd, procède à un examen scientifique s'il a des réserves sérieuses concernant la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament ou de ses principes actifs, et ce, même si la mise sur le marché de ce médicament a déjà été autorisée dans plus d'un pays étranger. Dans ces hypothèses, l'examen scientifique de Swissmedic se limite aux « points douteux » (art. 5b al. 1, dernière phrase, aOMéd et 17 al. 3 OMéd ; concernant l'art. 17 OMéd : HIRSIG-VOUILLOZ, op. cit., n. 102 p. 120-121).

8.

8.1 S'agissant, dans un troisième temps, des réserves sérieuses qui ont conduit Swissmedic à effectuer un examen scientifique dans le cas d'espèce, la recourante reproche tout d'abord à l'autorité inférieure de ne pas avoir exposé, dans la décision litigieuse, les motifs pour lesquels elle a estimé nécessaire de procéder à cet examen scientifique ; ce faisant, Swissmedic aurait violé le droit d'être entendu, lequel implique notamment l'obligation, pour une autorité, de motiver ses décisions (TAF pce 1 p. 8).

Ce grief n'est pas fondé.

8.1.1 Le droit d'être entendu, inscrit à l'art. 29 al. 2 Cst., comprend le droit d'obtenir une décision motivée, lequel est concrétisé, en procédure administrative fédérale, par l'art. 35 PA (ATF 137 IV 33 consid. 9.2 ; 136 I 265 consid. 3.2 et les réf. cit. ; ATAF 2010/35 consid. 4.1.2). S'agissant plus particulièrement du devoir pour l'autorité de motiver sa décision, le but en est que le destinataire puisse la comprendre et l'attaquer utilement s'il y a lieu, et que l'autorité de recours puisse exercer son contrôle (ATF 143 III 65 consid. 5.2 ; 142 III 154 consid. 4.2 ; 133 III 439 consid. 3.3 ; arrêt du TF 1C_308/2010 du 20 décembre 2010 consid. 3.1.2, non publié à l'ATF 137 IV 25 ; ATAF 2010/35 consid. 4.1.2). Pour répondre à ces exigences, il suffit que l'autorité mentionne, au moins brièvement, les

motifs qui l'ont guidée et sur lesquels elle a fondé sa décision, de manière à ce que l'intéressé puisse se rendre compte de la portée de celle-ci et l'attaquer en connaissance de cause (ATF 135 III 670 consid. 3.3.1 ; 134 I 83 consid. 4.1 ; 133 III 439 consid. 3.3 ; 136 I 229 consid. 5.2 ; 136 I 184 consid. 2.2.1 ; 135 V 65 consid. 2.6 et les réf. cit. ; ATAF 2010/35 consid. 4.1.2). Elle n'a toutefois pas l'obligation d'exposer et de discuter tous les faits, moyens de preuve et griefs invoqués par les parties.

8.1.2 Il sied de rappeler à cet égard, comme l'indique l'autorité inférieure dans sa duplique (TAF pce 16 ch. 17), que les réserves sérieuses suscitées par un médicament dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché selon l'art. 13 LPT_h sont, conformément aux art. 5b aOMéd et 17 al. 2 let. b OMéd, l'une des raisons pour lesquelles un examen scientifique est réalisé par Swissmedic, et non pas ce qui motive un refus de l'autorisation en soi. En l'espèce, la mention dans la décision litigieuse de la tenue d'un examen scientifique relève de l'état des faits et non pas de la motivation du rejet de la demande d'autorisation de la préparation B._____. Les motifs du rejet de la demande d'autorisation sont quant à eux clairement exposés sur plus de trois pages dans la décision litigieuse et consistent en deux « objections majeures », l'une portant sur la pharmacocinétique et la sécurité (« Objection majeure 1 »), l'autre concernant l'absence de preuve établissant le bénéfice de l'association des deux substances composant la préparation B._____, par rapport à l'utilisation séparée de chaque substance (« Objection majeure 2 »).

L'autorité inférieure n'a donc pas violé son devoir de motiver la décision de rejet de la demande d'autorisation déposée par la recourante, ni le droit d'être entendu de celle-ci. La recourante a d'ailleurs été dûment informée, dans le cadre du contrôle de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation en cause, que celle-ci suscitait des réserves, lesquelles étaient relatives en particulier à la sécurité concernant M._____, l'un des deux principes actifs composant la préparation, et qu'un examen scientifique était donc entrepris : elle l'a été une première fois, de façon succincte, dans la communication du 1^{er} février 2018 (Swissmedic p. 37 et 38 ; pce 7 jointe au recours [TAF pce 1]), puis de façon détaillée dans la liste de questions à la recourante, du 9 avril 2018 (Swissmedic p. 39 à 45 ; pce 8 jointe au recours [TAF pce 1]), conformément aux étapes de la procédure de contrôle d'une demande d'autorisation d'un médicament selon l'art. 13 LPT_h décrites par Swissmedic dans le guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT_h » (version au 5 mai 2020 [pce 2 jointe

à TAF pce 22] ; version au 22 mai 2023 [*ZL000_00_019f_WL Guide complémentaire Autorisation médicament à usage humain selon art 13 LPT_h (1).pdf (admin.ch)]).

8.2 Citant la communication du 1^{er} février 2018, la recourante soutient ensuite que le fait qu'aucune préparation avec l'association fixe des principes actifs M. _____ et L. _____ ne soit autorisée en Suisse n'est pas une exception au sens de l'art. 17 al. 2 OMéd qui permet à Swissmedic de procéder à son propre examen scientifique ; elle n'aurait donc pas à démontrer que l'association médicamenteuse fixe est cliniquement pertinente (TAF pce 1 p. 8). Elle avance en outre que de simples réserves au sujet de la sécurité concernant le principe actif M. _____ ne sont pas suffisantes pour que Swissmedic procède à son propre examen, l'art. 17 al. 2 let. b OMéd disposant que ces réserves doivent être sérieuses ; celles-ci devraient par ailleurs être dûment motivées. Dès lors, en décidant de procéder à sa propre analyse scientifique dans le cas d'espèce, Swissmedic aurait outrepassé son pouvoir d'appréciation et violé l'art. 17 OMéd et l'art. 13 LPT_h (TAF pce 1 p. 9).

8.2.1 Tout comme les notions de qualité, sécurité et efficacité de l'art. 10 al. 1 let. a LPT_h (SCHOTT/ALBERT, Basler Kommentar, op. cit., n° 8 ad art. 10 ; arrêts du TF 2C_844/2018 du 12 juin 2020 consid. 5.6.1 ; 2C_769/2015 du 25 mai 2016 consid. 2.2), les « réserves sérieuses » de l'art. 17 al. 2 let. b OMéd sont une notion juridique indéterminée, dans la mesure où leur réalisation concrète implique un ensemble de paramètres qui ne se retrouve pas de la même manière d'une situation à l'autre et ne peut être généralisé dans son contenu (MOOR/FLÜCKIGER/MARTENET, op. cit., ch. 4.3.3.1). Elles exigent donc une évaluation par rapport aux circonstances concrètes qui laisse à Swissmedic une liberté d'appréciation, dont il ne doit toutefois pas abuser et que le Tribunal doit respecter, en particulier lorsque la nature des questions litigieuses qui lui sont soumises l'exige, notamment lorsqu'il doit examiner, comme en l'espèce, des questions qui requièrent des connaissances techniques que l'autorité inférieure, en tant qu'autorité spécialisée, est mieux à même d'apprécier, au vu de sa compétence propre ou de sa proximité avec l'objet du litige. Le Tribunal fédéral a déjà eu l'occasion de dire que Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques, est un organisme qui dispose de connaissances techniques spécifiques dans le domaine des médicaments et que cela justifie en principe la retenue du Tribunal administratif fédéral dans le traitement d'une question liée à une notion juridique indéterminée, qui ne peut être résolue sans s'appuyer, précisément, sur les connaissances techniques spécifiques que

Swissmedic possède (arrêt du TF 2C_1080/2012 du 17 mai 2013 consid. 6.3 et les réf. cit.). Le Tribunal fait donc preuve de retenue lorsqu'il exerce son propre pouvoir d'appréciation dans une telle situation et ne s'écarte pas sans nécessité ni motif pertinent de la solution retenue par l'autorité inférieure (voir *supra* consid. 2.2).

8.2.2 A cet égard, dans la liste de questions du 9 avril 2018 transmise à la recourante (Swissmedic p. 39 à 45 ; pce 8 jointe au recours [TAF pce 1]), Swissmedic a détaillé les raisons pour lesquelles il émettait de sérieuses réserves quant à la sécurité concernant la préparation B._____, l'une des exigences essentielles que doit remplir un médicament pour être autorisé à la mise sur le marché conformément au but de la LPT (art. 1 al. 1 LPT).

Swissmedic a ainsi expliqué que ses réserves à ce propos étaient liées aux risques de développement de la résistance aux antibiotiques, dans le cadre de l'administration d'un antibiotique par voie cutanée dans une combinaison nouvelle et non encore autorisée en Suisse. Il a exposé en substance que M._____ par voie cutanée est connue pour provoquer une irritation de la peau, qui peut conduire à une absorption plus importante des principes actifs administrés simultanément, en l'occurrence de L._____, antibiotique combiné à M._____ dans B._____, et qui peut donc augmenter sensiblement les risques de développement de résistance à l'antibiotique. Il a relevé en outre qu'il n'était pas exclu, particulièrement en cas de traitement sur une grande surface, qu'une application conforme aux instructions de la préparation B._____, entraîne une exposition systémique à L._____ qui dépasse le seuil critique pour le développement de résistances, ce qui, en cas d'utilisation prolongée, peut présenter un risque pour la santé publique. Il a indiqué enfin qu'aucune étude de pharmacocinétique sur des patients souffrant d'acné et recevant un traitement par L._____ et M._____ par voie cutanée dans les concentrations en principes actifs revendiquées n'a été soumise dans la documentation présentée, et que l'exposition systémique impossible à évaluer sur la base des données fournies en cas d'utilisation critique ne permet pas d'exclure non plus de possibles interactions pharmacocinétiques problématiques (avec L._____) ou un risque tératogène (de M._____).

8.2.3 Ce faisant, Swissmedic a usé de sa liberté d'appréciation conformément au droit, en se fondant sur des considérations pertinentes et dans le respect du but dans lequel ce pouvoir lui a été conféré, à savoir, à ce stade, analyser les documents présentés par la recourante dans le

cadre de sa demande d'autorisation d'un médicament selon l'art. 13 LPT et, si le médicament en question, par ailleurs autorisé dans deux pays étrangers, suscite des réserves sérieuses, entreprendre un propre examen scientifique.

S'agissant d'une combinaison nouvelle de deux principes actifs connus, soit d'un médicament qui comporte des principes actifs déjà contenus dans un autre médicament autorisé par Swissmedic (guide complémentaire « Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu », version au 01.06.2023 [ZL101_00_007f_WL Guide complémentaire Autorisation de médicament à usage humain contenant de principe actif connu (2).pdf], ch. 111), l'autorité inférieure disposait, compte tenu de ses examens précédents, de connaissances particulières sur ces deux principes actifs, dont il est ressorti que leur administration simultanée par voie cutanée pourrait conduire à une exposition à L._____ dépassant le seuil critique pour le développement de résistances aux antibiotiques, sans toutefois permettre de tuer efficacement les bactéries contre lesquelles la préparation B._____ serait prescrite. Or le développement de résistances aux antibiotiques constitue un risque pour la santé publique, comme le note Swissmedic, contre lequel le monde scientifique met en garde et contre lequel la Suisse et d'autres Etats tentent de lutter (« Stratégie Antibiorésistance » [StAR], adoptée par le Conseil fédéral en novembre 2015 [Stratégie Antibiorésistance dans le domaine humain (admin.ch)] ; Plan d'action mondial de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] pour combattre la résistance aux antimicrobiens, approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015 [Résistance aux antibiotiques (who.int)] ; TAF pce 7, p. 9 ; TAF pce 16 p. 8, p. 9 et notes de bas de page, p. 10, p. 14 ch. 39).

Dans la mesure en outre où aucune étude de pharmacocinétique ne figurait dans la documentation présentée par la recourante à Swissmedic, le Tribunal ne saurait critiquer les réserves exprimées et suffisamment motivées par Swissmedic quant à la préparation B._____. Il ne saurait non plus remettre en cause le caractère sérieux de ses réserves, que Swissmedic a démontré à satisfaction et qui l'a conduit à entreprendre un propre examen scientifique. Le fait que la recourante, pour sa part, qualifie ces réserves de « simples », sans par ailleurs démontrer en quoi elles le seraient, n'est assurément pas de nature à modifier la position du Tribunal (TAF pce 1 p. 9).

8.2.4 En revanche, le Tribunal constate, avec la recourante, que le fait qu'aucune préparation avec une association fixe de principes actifs connus

ne soit autorisée en Suisse n'est pas une exception au sens de l'art. 17 al. 2 OMéd justifiant la tenue d'un examen scientifique par Swissmedic. Bien que la rédaction de la communication du 1^{er} février 2018 puisse prêter à confusion, Swissmedic ne l'a d'ailleurs pas soutenu non plus, et ce n'est pas pour ce motif qu'il a entrepris un examen propre, mais bien parce que la préparation B._____ a suscité des réserves sérieuses quant à l'exigence de sécurité. La communication du 1^{er} février 2018 et la liste de questions du 9 avril 2018 (Swissmedic p. 39 à 45) avaient pour but tant d'informer la recourante à propos des réserves sérieuses suscitées par la préparation B._____ et de la mise en œuvre d'un examen scientifique propre par Swissmedic qu'à, respectivement, communiquer la nécessité et la date de l'envoi d'une liste de questions puis transmettre ces questions à la recourante afin qu'elle puisse y répondre. Il s'agit des étapes de la procédure suivie par Swissmedic lorsqu'elle est saisie en particulier d'une demande d'autorisation de mise sur le marché selon l'art. 13 LPTh (voir guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPTh », ch. 6.4, 10 et diagramme I). Parmi les questions posées par Swissmedic, détaillées dans la liste du 9 avril 2018 envoyée à la recourante, figure la problématique de l'absence de preuve relative à la pertinence clinique de la préparation B._____, par rapport à l'utilisation de chaque monocomposant individuellement (2^e objection majeure décrite dans la partie Clinical review de la liste de questions [Swissmedic p. 43]). Conformément à l'art. 6 al. 1 let. d OEMéd, auquel fait d'ailleurs référence Swissmedic dans la communication du 1^{er} février 2018, cette preuve doit être comprise dans la documentation soumise à Swissmedic lorsque le médicament dont l'autorisation de mise sur le marché est sollicitée est une association médicamenteuse fixe (voir *infra* consid. 9.4).

8.3 Au vu de ce qui précède, Swissmedic pouvait donc à bon droit et sans outrepasser son pouvoir d'appréciation procéder en l'espèce à un examen scientifique, en conformité aux règles de l'ancien comme du nouveau droit d'exécution de l'art. 13 LPTh.

9.

9.1 L'autorisation de mise sur le marché est une autorisation de police à l'octroi de laquelle l'entité requérante a droit si elle remplit les conditions légales. Dès lors, les autorités compétentes ne disposent d'aucun pouvoir d'appréciation quant à son octroi ou non : si les conditions sont remplies, elles doivent octroyer l'autorisation (ATAF 2011/60 consid. 3.1 ; arrêt du TAF C-1922/2009 du 1^{er} décembre 2011 consid. 3.2 ; GALBRAITH, op. cit., n. 1559).

Les conditions d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments sont énumérées de manière exhaustive à l'art. 10 LPT_h. Les ordonnances applicables relatives à la LPT_h ainsi que les diverses directives de Swissmedic précisent ces conditions (GALBRAITH, op. cit., n. 1558). Parmi ces conditions figure l'obligation d'apporter la preuve que le médicament est de qualité, sûr et efficace (art. 10 al. 1 let. a LPT_h ; voir *supra* consid. 4.2). Le fait que la formulation de certaines de ces conditions fasse appel à des notions juridiques indéterminées conduit à laisser une certaine liberté d'appréciation à Swissmedic, chargé de vérifier que les conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché sont remplies (art. 10 al. 2 LPT_h ; arrêts du TF 2C_844/2018 du 12 juin 2020 consid. 5.6.1 ; 2C_769/2015 du 25 mai 2016 consid. 2.2 ; ATAF 2011/60 consid. 3.1 ; arrêt du TAF C-1922/2009 du 1^{er} décembre 2011 consid. 3.2 ; GALBRAITH, op. cit., n. 1560).

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit en outre contenir toutes les données et les documents essentiels à son appréciation, l'institut précisant ces données et ces documents (art. 11 LPT_h ; GALBRAITH, op. cit., n. 1535), ce qu'il a fait notamment aux art. 3 ss OEMéd.

9.2 Lorsque le médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché est requise a déjà été autorisé à la mise sur le marché à l'étranger, au sens de l'art. 13 LPT_h, des règles particulières s'appliquent également, faisant l'objet des art. 5a à 5d aOMéd, puis, dès le 1^{er} janvier 2019, des art. 16 à 20 OMéd. Ces règles prévoient, aux art. 5a aOMéd et 16 OMéd, le principe d'une telle procédure d'autorisation, précisant les exigences documentaires que le requérant doit remplir pour que Swissmedic prenne en considération, dans le cadre de la procédure d'autorisation en Suisse, les résultats des examens effectués en vue de l'autorisation à l'étranger (TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 9e ad art. 13).

Puis les art. 5b aOMéd et 17 OMéd traitent du cas particulier de demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments déjà autorisés à l'étranger et contenant des principes actifs connus, soit des médicaments qui comportent un principe actif qui est déjà ou a déjà été contenu dans un autre médicament autorisé par Swissmedic (guide complémentaire « Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu », ch. 111). Cependant, les art. 5b aOMéd et 17 OMéd ne fixent pas d'autres conditions ou des conditions spécifiques que le requérant devrait remplir pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il s'agit d'un tel médicament, mais prévoient des normes pour dire dans quels cas il est possible pour Swissmedic de renoncer à un examen scientifique et dans

quel cas il faut en effectuer un (voir *supra* consid. 7.2). Les conditions d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché demeurent, de même que l'exigence de la présentation d'un dossier complet par le requérant conformément aux art. 5a aOMéd et 16 OMéd (YVES DONZALLAZ, op. cit., note de bas de page 1367 ; guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT_h », ch. 6 et 6.1), la documentation, les expertises et les résultats d'examens qui doivent être présentés avec la demande pouvant toutefois être tirés des documents utilisés pour la procédure à l'étranger, puisqu'il s'agit d'une demande d'autorisation selon l'art. 13 LPT_h.

Si les exigences des art. 5a aOMéd et 16 OMéd sont remplies, Swissmedic peut alors tenir compte des résultats des examens effectués en vue de l'autorisation à l'étranger (GALBRAITH, op. cit., n. 1567).

9.3 En particulier, aux termes de l'art. 5a al. let. c aOMéd et de l'art. 16 al. 1 let. c OMéd, les documents fournis à Swissmedic dans le cadre de la demande d'autorisation selon l'art. 13 LPT_h doivent contenir toutes les données requises pour la Suisse ; à cet égard, les exigences propres à chaque type de demande doivent impérativement être satisfaites, et la documentation qui s'y rapporte doit être adressée à Swissmedic avec la demande d'autorisation (voir guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT_h », ch. 3 p. 6 et ch. 5, en particulier ch. 5.8 ; TOBLER/KRÜTTLI, Basler Kommentar, op. cit., n° 9g ad art. 13).

Or, comme déjà indiqué et reconnu par les parties (voir *supra* consid. 4.4.1), le médicament dont l'autorisation de mise sur le marché est requise en l'espèce est une préparation combinant deux principes actifs connus, L._____ et M._____. Leur utilisation combinée est, quant à elle, une innovation qui n'est pas encore autorisée en Suisse (TAF pce 7 ch. 28). C'est ce qui ressort du reste du formulaire « Demande d'autorisation/de modification médicaments à usage humain » du 27 juillet 2017, rempli et signé par la recourante au moment du dépôt de la demande d'autorisation : ce formulaire indique en page 2 qu'il s'agit de l'« octroi d'une première autorisation », de « principe actif connu avec innovation » et d'une « nouvelle association (art. 6 OEMéd) », et en page 4, qu'« une demande de prise en considération des résultats des expertises effectuées par des autorités étrangères (art. 13 LPT_h) est déposée parallèlement à la présente demande ». C'est ce que confirme, encore, l'entête (« Subject ») de la lettre de A._____ du 2 août 2017 accompagnant les formulaires de demande d'autorisation (« Marketing Authorization Application for

B._____ (L._____/M._____) Art. 13 LPT_h, Known active pharmaceutical ingredient with innovation (Art. 5b, paragraph I VAM), New combination (art. 6 OEMéd) » ; pce 4 jointe au recours [TAF pce 1]).

La recourante a donc requis en l'occurrence une autorisation de mise sur le marché suisse d'une nouvelle association médicamenteuse fixe de deux principes actifs connus, d'ores et déjà autorisée dans deux pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent. Comme l'explique l'autorité inférieure, la préparation B._____ répond à la définition d'un principe actif connu avec innovation car si les principes actifs qui la composent sont connus, ceux-ci sont présentés dans la préparation sous une nouvelle forme pharmaceutique semi-solide, dont la formulation et les dosages sont nouveaux ; le terme « innovation » se rapporte donc à la forme pharmaceutique et aux dosages nouveaux, et n'entre pas dès lors en contradiction avec le fait qu'il s'agit par ailleurs de principes actifs connus (TAF pce 16 ch. 32).

9.4 Or, l'OEMéd, par laquelle Swissmedic a précisé les données et les documents que doit comporter une demande d'autorisation de mise sur le marché, en vue de son appréciation, pose des exigences particulières concernant les associations médicamenteuses fixes. Ces exigences sont prévues à l'art. 6 OEMéd, lequel n'a pas été modifié dans le cadre de la révision de la LPT_h au 1^{er} janvier 2019 (voir également guide complémentaire « Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu », ch. 5.5). L'art. 6 OEMéd dispose que la documentation sur les associations médicamenteuses fixes comprendra en particulier les renseignements sur la pharmacocinétique des principes actifs en administration combinée, les données cliniques prouvant l'efficacité et la sécurité de l'association fixe par rapport aux différents composants, et la preuve que les bénéfices et risques potentiels de l'association fixe ont été examinés par rapport aux différents composants (al. 1 let. b à d).

9.5 Dès lors, outre la preuve que le médicament est de qualité, sûr et efficace, la recourante doit remplir les exigences particulières de l'art. 6 OEMéd dans le cadre de la demande d'autorisation concernant la préparation B._____.

Or, il appert que l'autorité inférieure a refusé l'autorisation de mise sur le marché requise par la recourante pour la préparation B._____, en raison de deux objections majeures (voir *supra* Faits A.e et B), dont la seconde concerne précisément l'absence de preuve d'un bénéfice supplémentaire

de l'association de principes actifs revendiquée par rapport à l'utilisation de chaque monocomposant individuellement (« Aspects de Clinical Review, Objection majeure 2 »).

10.

10.1 Il faut, pour l'autorisation d'associations médicamenteuses fixes contenant des principes actifs connus, satisfaire non seulement aux dispositions applicables aux médicaments contenant un seul principe actif, mais également à celles de l'art. 6 OEMéd. Dès lors, lorsqu'il s'agit d'une nouvelle association médicamenteuse composée de deux principes actifs connus autorisés, associés en une forme pharmaceutique dont l'utilisation combinée n'est pas encore autorisée en Suisse, celui ou celle qui sollicite l'autorisation de mise sur le marché doit notamment présenter la preuve de la supériorité de l'association par rapport à la monothérapie, en général par des essais cliniques portant sur l'efficacité et la sécurité, conformément au guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif » et à l'art. 6 OEMéd. Dans un tel cas, on part en règle générale du principe que la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité des différents composants de l'association ont quant à elles déjà été prouvées (guide complémentaire « Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu », ch. 5.5, ch. 7.2 et tableau 8a ; guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif » [ZL101_00_005f_WL Guide complémentaire Autorisation méd. humain nouveau principe actif modification essentielle (2).pdf], ch. 5.1.3 et 5.4.1.2). Une demande d'autorisation selon l'art. 13 LPT_h ne change rien à ces exigences spécifiques (guide complémentaire « Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT_h », ch. 5.8).

10.2 Dans la liste de questions du 9 avril 2018 (Swissmedic p. 39 à 45, en particulier p. 43), Swissmedic a relevé à cet égard qu'il manquait, dans la documentation produite, des études comparatives générales, mais aussi avec des préparations spécifiques avec M._____ utilisée seule par rapport à l'association revendiquée. L'autorité inférieure a rappelé qu'il fallait, pour apporter la preuve d'un bénéfice supplémentaire de la préparation, montrer, spécifiquement pour la préparation en cause, la supériorité de l'association par rapport à chacun des deux monocomposants dans la formulation de la préparation, le statut de « established use » de l'association en cause ne modifiant en rien cette exigence.

10.3 Répondant, le 6 juillet 2018, à la liste de questions de Swissmedic, la recourante a tout d'abord indiqué qu'elle estimait pour sa part que l'évaluation de sa demande d'autorisation pouvait se baser sur l'« usage bien établi » (« well-established use ») de l'association L. _____ [...] % et M. _____ [...] %. Elle a reconnu ensuite n'avoir réalisé aucune étude clinique auprès de patients souffrant d'acné, visant à évaluer ou comparer l'efficacité de la préparation B. _____, par rapport à celle de L. _____ et de M. _____ en monothérapie, et qu'il fallait pour cela se fonder sur la littérature scientifique publiée, comprenant études cliniques, méta-analyses et articles de synthèse (Swissmedic p. 55 à 57).

Sur cette base, elle explique que la littérature publiée fait largement état de l'efficacité de l'application topique de L. _____ et de M. _____, prises individuellement, dans le traitement de l'acné légère à modérée, et qu'en raison de la nature multifactorielle de la pathogenèse de l'acné et des différences entre les mécanismes d'action de L. _____ et de M. _____, l'association de ces deux substances actives devrait produire (« is expected to generate ») des effets positifs additionnels dans le traitement de patients souffrant d'acné légère ou modérée. Elle indique encore que sur la base de preuves cliniques, les experts s'accordent à dire que les thérapies combinées associant un antibiotique topique et un agent anti-inflammatoire topique sont plus efficaces que chacune des monothérapies seules (Gamble et al [2012]). Ceci serait bien illustré par le produit E. _____. Par ailleurs, un certain nombre d'études cliniques sur l'association de L. _____ et de M. _____ dans le traitement de l'acné auraient également été publiées et auraient démontré l'efficacité et la bonne tolérance de l'association de L. _____ et de M. _____ dans le traitement de l'acné, plus particulièrement l'acné papulo-pustuleuse. Cependant, il s'agirait soit de résultats d'essais cliniques, qui bien que relatifs à une formulation et des doses de L. _____ et de M. _____ similaires à celles de F. _____ (nom donné à la préparation en France et en Allemagne), étaient ouverts et non-comparatifs (Pfannschmidt et al. [1988] ; Christopher [1988] ; Kossmann [1989] ; Korting et al [1989] ; Kreusch et Bextmüller [2000]) ; soit d'études comparatives évaluant différentes formulations de l'association à des doses similaires à celles de F. _____ (« pad » comparé à gel : Amblard et al [1980] ; Texier et Geniaux [1980] ; Amblard et al [1982] ; Bazex et al [1982]) ou à des doses différentes (application biquotidienne d'une base de L. _____ à [...] % dans une solution hydroalcoolique accompagnée d'une utilisation biquotidienne de M. _____ à [...] % : Mills et al, [1978]) ; soit, encore, d'études comparatives évaluant l'association L. _____-M. _____ et les monocomposants seuls mais à des doses différentes de celles de

F._____ ([...]% de L._____ et [...]% de M._____ : Fonseca et al [1995]). Deux études cliniques auraient comparé l'efficacité, sur la diminution des papulo-pustules, du gel composé de L._____ [...]% et de M._____ [...]% à celle du gel de M._____ [...]% (Bazex et al [1982]) et à celle d'une autre combinaison (L._____ [...]% et peroxyde de benzoyle [...]% : Gupta et al [2003]). Cependant, aucune étude clinique n'aurait comparé l'efficacité de la préparation en cause à celle de L._____ gel [...].

Cela étant, les données recueillies auprès de plus de 6'500 patients au cours d'une étude de surveillance post-commercialisation réalisée par Kreuzsch et Bextermöller (2000) auraient confirmé qu'une combinaison de L._____ à [...]% et de M._____ à [...]% (G._____) avait une efficacité « bonne » à « très bonne ». La recourante en conclut que l'association de L._____ [...]% et de M._____ [...]% s'est avérée plus efficace dans le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée sur le long terme que le gel topique de M._____ [...]% seul ; malgré le fait qu'aucune étude clinique comparant l'association en cause au gel de L._____ seul ne soit disponible dans la littérature, la vaste expérience en pratique clinique ainsi que les données post-commercialisation et les lignes directrices cliniques pour le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée publiées par les associations respectives soutiendraient toutes l'utilisation du gel topique associant L._____ [...]% et M._____ [...]% par rapport au gel de L._____ [...]% en monothérapie (p. ex. Nast et al [2012], Traitement de l'acné par voie locale et générale [2007]).

10.4 Au vu de ce qui précède et de la description faite par la recourante du contenu de la documentation scientifique soumise jusqu'au stade du préavis de rejet, force est de constater, avec l'autorité inférieure qui se prononce à cet égard dans son préavis de rejet du 17 octobre 2018 (Swissmedic p. 74 à 84, en particulier p. 83), que cette documentation ne permet pas de déterminer de façon concluante comment un traitement par addition fixe de M._____, laquelle peut entraîner des irritations cutanées, agit sur l'efficacité et la sécurité par rapport à un traitement par L._____ seul, en particulier dans la mesure où, de l'aveu même de la recourante, aucune étude comparant l'association en cause au gel de L._____ seul n'est disponible dans la littérature. Comme le note Swissmedic, le peu de données sur ce point ne permet donc pas d'exclure le fait que l'association en cause présente des inconvénients par rapport à L._____ en monothérapie. Par conséquent, l'exigence de l'art. 6 OEMéd, qui requiert notamment que la documentation sur une association médicamenteuse fixe comprenne des données cliniques prouvant

l'efficacité et la sécurité de l'association par rapport aux différents composants, ainsi que la preuve que les bénéfices et risques potentiels de l'association fixe ont été examinés par rapport aux différents composants, n'est pas remplie, et l'objection à cet égard demeure. Le statut de « well-established use » de l'association en cause, invoqué par la recourante, n'y change rien, puisqu'une telle preuve n'est pas prévue à l'art. 6 OEMéd (arrêt du TF 2C_769/2015 du 25 mai 2016 consid. 3.2 ; un médicament ayant le statut de « well-established use » est un médicament déjà autorisé depuis longtemps [plus de 10 ans] à l'étranger, mais pas en Suisse ; guide complémentaire « Autorisation de médicament à usage humain contenant un principe actif connu », ch. 1.1.1).

10.5 En réponse au préavis de rejet, la recourante a fait appel au Pr C._____, dermatologue (pce 12 jointe au recours [TAF pce 1]), dont elle a présenté l'avis dans une écriture à Swissmedic du 17 décembre 2018 (Swissmedic p. 91 à 102, en particulier p. 97 à 99 s'agissant de l'objection majeure 2).

Le Pr C._____ s'est attaché dans un premier temps à examiner le bénéfice de l'association par rapport aux monothérapies. Il déclare qu'il aurait été démontré que l'association des deux principes actifs est plus efficace que chacun des produits isolément. Se référant à Feneran, cité dans la « Liste de documents soumis » jointe à l'avis du Pr C._____ et à la réponse de la recourante du 17 décembre 2018 (Swissmedic p. 100), il affirme que plusieurs publications auraient « parfaitement démontré la meilleure efficacité de l'association » : ainsi, dans l'étude de Feneran, l'antibiotique serait N._____, traitement de référence utilisé aux Etats-Unis ; cet antibiotique, appartenant à une classe pharmacologique apparentée aux [...], dont fait partie L._____, aurait le même mode d'actions, le même profil bactériostatique et les mêmes risques que L._____. Selon le Pr C._____, il serait donc « préférable d'utiliser un produit contenant les deux principes actifs, en étant plus efficace, ce qui diminue la durée de l'exposition au traitement et tous les risques éventuels », alors que « l'utilisation seule d'un des deux produits, du fait de la moindre efficacité, [conduirait] le patient à les utiliser plus longtemps et certainement à posologie plus élevée ». Citant ensuite J. Kreusch, *Efficacité/tolérance de l'association*, et Mills OH Jr, *Les effets de l'association est supérieure aux thérapies prises individuellement*, le Pr C._____ soutient de plus que « les deux molécules ont un effet synergique, elles agissent de façon complémentaire : l'association a été démontrée comme plus efficace, et avec une bonne tolérance [et] une meilleure observance du traitement. En outre, l'étude de Kreusch, portant

sur 6'500 patients, [aurait] démontré une très bonne efficacité, une excellente compliance et une très bonne tolérance de l'association M. _____-antibiotique ».

Dans un deuxième temps, le Pr C. _____ s'est appliqué à établir le bénéfice de l'association en cause par rapport à l'association peroxyde de benzoyle/L. _____. Il indique ainsi que « même si une seule étude tend à démontrer le léger bénéfice de l'association du peroxyde de benzoyle/L. _____, les risques légèrement supérieurs liés à l'association de M. _____/L. _____ ne justifient pas la prescription de cette association plutôt que celle de la M. _____/L. _____ ». L'augmentation des allergies au peroxyde de benzoyle devrait faire reconsidérer les indications des associations comportant cette substance. Dans la mesure où il existerait actuellement trois associations d'actifs anti-acnéiques dans la Pharmacopée suisse, dont deux contiennent du peroxyde de benzoyle, il se justifierait d'avoir une alternative telle que proposée par la préparation B. _____. Le troisième anti-acnéique dans la Pharmacopée suisse, associant M. _____ et N. _____, serait équivalent à la préparation B. _____, avec le même profil d'efficacité et de tolérance.

Dans un troisième temps, le Pr C. _____, à propos de l'efficacité et de la sécurité de l'association par rapport à l'effet irritant de M. _____, note, en se fondant à nouveau sur la publication de Kreuzsch, que l'association est considérée en termes de tolérance comme bonne ou très bonne dans 88.1% des cas, les effets secondaires, limités à de légères rougeurs, une desquamation, une sécheresse et des picotements, étant attendus et communs à tous les produits anti-acnéiques utilisés seul ou en association.

10.6 L'avis du Pr C. _____, qui constitue la réponse de la recourante au préavis de rejet du 17 octobre 2018 et, également, l'argumentation présentée par la recourante dans son mémoire de recours contre l'objection majeure 2 (TAF pce 1 p. 14 à 16), n'est pas de nature à modifier la position du Tribunal quant à cette objection.

Ainsi, le Pr C. _____, qui n'indique pas avoir lui-même réalisé d'étude clinique visant à comparer l'efficacité de l'association en cause par rapport à celle de L. _____ et de M. _____ en monothérapie, fonde lui aussi son avis sur la littérature scientifique publiée, dont la plus récente, si l'on en croit la « Liste de documents soumis » jointe à l'avis du Pr C. _____ (Swissmedic p. 100), date de 2016. Or, dans ses réponses du 6 juillet 2018 à la liste de questions de Swissmedic, la recourante avait indiqué avoir effectué, pour les besoins de ses réponses du 6 juillet 2018, une nouvelle

recherche documentaire, laquelle n'avait pas permis de trouver de nouvelles publications pertinentes relatives à l'efficacité de l'association en cause ; par ailleurs, elle avait indiqué qu'aucune étude clinique comparant l'association en cause au gel L._____ seul n'était disponible dans la littérature (Swissmedic p. 57). Dès lors qu'aucune nouvelle publication ou étude n'a été trouvée lors de la recherche documentaire menée en 2018, il s'avère que la documentation scientifique à disposition du Pr C._____ au moment de rendre son avis ne permettait toujours pas, notamment, de déterminer de façon concluante comment un traitement par addition fixe de M._____ agit sur l'efficacité et la sécurité par rapport à un traitement par L._____ seul.

Par ailleurs, prenant position sur l'avis du Pr C._____ dans la décision litigieuse (Swissmedic p. 118 en bas, 119, 120), Swissmedic relève là encore que dans la mesure où l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'une préparation cutanée ne dépendent pas uniquement des principes actifs, mais aussi largement de la formulation, on ne peut tirer aucune conclusion de la documentation scientifique publiée en ce qui concerne la préparation en cause. Swissmedic indique ainsi que l'article de Feneran est une synthèse de la littérature qui postule une efficacité supérieure pour les associations à base de rétinoïdes avec le peroxyde de benzoyle ou un antibiotique, par rapport à la monothérapie, avec une tolérance équivalente. Comme cela ressort également de l'avis du Pr C._____, qui précise que chez Feneran, l'antibiotique est N._____, il ne s'agit donc pas spécifiquement d'une étude sur l'association en cause. En outre, si l'on en croit Swissmedic, si l'article de Feneran voit une meilleure efficacité de l'association par rapport à la monothérapie, il recommande M._____ en association avec le peroxyde de benzoyle, au vu du risque de développement de résistances des antibiotiques topiques. S'agissant des articles de Mills, qui porte sur une étude comparative de 1978 examinant quatre traitements menés chaque fois sur 20 patients pendant 8 semaines, et de Kreuzsch, qui porte sur une étude de pharmacovigilance (Post-marketing Surveillance Study), Swissmedic expose qu'ils ne permettent pas, ne serait-ce qu'au vu de leur problématique et de leur méthodologie, de se prononcer sur la sécurité et notamment sur la question de la résistance aux antibiotiques et de son développement. Le Tribunal ne voit pas de motifs là non plus de s'écarter des conclusions de l'autorité inférieure, laquelle souligne encore à juste titre, pour répondre à certains des arguments du Pr C._____, que le rapport bénéfice-risque du peroxyde de benzoyle ne fait pas l'objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché en cause. D'ailleurs, si l'on reprend l'avis du Pr C._____ à cet égard, on peut constater qu'il conclut à un léger

bénéfice de l'association peroxyde de benzoyle/L._____ par rapport à l'association M._____/L._____, laquelle présenterait, de plus, des risques légèrement supérieurs à l'association peroxyde de benzoyle/L._____ (Swissmedic p. 98 et 99).

En conséquence, comme le conclut l'autorité inférieure dans la décision litigieuse, l'argumentaire présenté par la recourante, par le biais du Pr C._____, ainsi que les références qui y sont citées ne suggèrent ni ne démontrent aucun rapport bénéfice-risque positif. La preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'association fixe par rapport aux différents composants, de même que la preuve que les bénéfices et risques potentiels de l'association fixe ont été examinés par rapport aux différents composants, n'ont pas été apportées à ce stade non plus.

10.7 En procédure de recours, la recourante continue de contester les deux objections retenues par Swissmedic dans la décision litigieuse et en particulier l'objection 2 concernant le bénéfice de l'association fixe par rapports à chaque monocomposant, sans toutefois présenter de nouveaux éléments, propres à apporter les preuves exigées par l'art. 6 OEMéd. Ainsi, la recourante se contente de reprendre, dans son mémoire de recours du 8 avril 2019 (TAF pce 1 p. 14 à 16), l'entier de l'avis du Pr C._____ tel que présenté en réponse au préavis de rejet et sur lequel l'autorité inférieure a déjà pris position dans la décision litigieuse.

A cet égard, la recourante soutient que Swissmedic se serait limité à émettre des doutes sans les fonder et à contester les publications scientifiques pertinentes produites par la recourante sans aucun élément à l'appui ; par conséquent, Swissmedic n'aurait aucunement renversé la présomption selon laquelle la préparation en cause satisferait aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité. Or, il convient de rappeler qu'il appartient à celui ou celle qui sollicite une autorisation de mise sur le marché, et non à Swissmedic, d'apporter la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament dont l'autorisation de mise sur le marché est requise (voir *supra* consid. 6) ; il appartient en outre également à celui ou celle qui sollicite une autorisation de mise sur le marché, et non à Swissmedic, d'apporter les preuves exigées par l'art. 6 OEMéd lorsque le médicament en cause est une association médicamenteuse fixe (voir *supra* consid. 9.4 et 9.5). Au demeurant, s'agissant à tout le moins de l'objection majeure 2, il n'apparaît pas que Swissmedic a contesté les publications scientifiques produites par la recourante, mais qu'il les a bien plutôt discutées, de façon convaincante, démontrant en quoi elles ne permettent pas d'apporter les preuves exigées par l'art. 6 OEMéd, ne

serait-ce que pour le motif que toutes les études nécessaires à ces preuves ne sont pas disponibles dans la littérature scientifique. L'autorité inférieure a d'ailleurs répété encore, dans sa réponse au recours, puis dans sa duplique, que la recourante avait fourni des articles provenant de la littérature, mais que ceux-ci ne portaient pas sur la formule spécifique proposée (application cutanée sous forme de gel) et ne démontraient donc pas dans quelle mesure la nouvelle combinaison de L._____ et de M._____ était plus efficace que l'utilisation de chaque substance séparément (TAF pce 7 ch. 31 et 33 ; pce 16 ch. 33).

10.8 Au vu de tout ce qui précède, le Tribunal de céans ne voit pas de motifs de s'écarter de la position renseignée de Swissmedic concernant l'objection majeure 2. Il ne peut que constater, déjà pour la raison que la recourante, qui n'a pas réalisé elle-même d'essais cliniques pour la préparation B._____, reconnaît l'absence d'étude comparant l'association en cause à l'un de ses deux monocomposants au moins (voir *supra* consid. 10.3 et 10.4), que la documentation présentée par la recourante dans le cadre de sa demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation B._____, ne comprend pas, contrairement aux exigences de l'art. 6 OEMéd, la preuve de la supériorité de l'association par rapport à chaque substance la composant. Dans cette mesure, point n'est besoin, pour le Tribunal, de désigner un expert pour évaluer la présente affaire, et la demande de la recourante dans ce sens doit être rejetée (TAF pce 1 p. 10 ; arrêt du TF 2C_769/2015 du 25 mai 2016 consid. 2.2).

L'autorisation de mise sur le marché étant une autorisation de police (voir *supra* consid. 9.1), Swissmedic ne dispose d'aucun pouvoir d'appréciation quant à son octroi ou non : ainsi, la demande d'autorisation doit être rejetée lorsque, comme en l'espèce, les conditions de son octroi ne sont pas remplies. C'est dès lors à juste titre que Swissmedic a, pour le motif de l'objection majeure 2, rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par la recourante.

10.9 Dans la mesure où l'objection majeure 2 est confirmée, il n'y a pas lieu d'examiner dans le détail l'objection majeure 1, relative à la pharmacocinétique et à la sécurité, liée à l'absorption des principes actifs administrés par voie cutanée et au risque de développement de la résistance aux antibiotiques. On se contentera de signaler que s'opposant à cette objection, la recourante a produit en procédure de recours un rapport du Pr D._____, expert en sciences pharmaceutiques de l'Université de Z., sur le calcul des flux maximaux de L._____ et de

M. _____ en prenant en considération l'application topique et l'estimation des expositions systémiques (pce 14 jointe au recours [TAF pce 1]), lequel rapport a jeté un doute sur l'objection majeure 1. En effet, s'exprimant à cet égard dans sa réponse au recours du 29 juillet 2019 (TAF pce 7 p. 12 et 13), l'autorité inférieure a indiqué que sur la base des données fournies à ce jour, et au vu notamment de l'absence d'éléments décrivant la méthodique suivie, elle ne pouvait pas apprécier la validité de l'évaluation du Pr D. _____ de manière concluante, celle-ci n'ayant pas été, du reste, présentée lors de la procédure de première instance. Swissmedic a par conséquent laissé ce point ouvert, relevant que même si la nouvelle analyse du Pr D. _____ parvenait à démontrer que le danger de développer une résistance à l'antibiotique était mince, également en cas de traitement durable avec B. _____, seule une des deux objections majeures serait alors en partie levée, ce qui ne serait toutefois pas suffisant à modifier la décision litigieuse.

11.

La recourante fait encore reproche à l'autorité inférieure d'avoir, par sa décision de refus d'autorisation, violé le principe de proportionnalité (TAF pce 1 p. 17) et celui de l'égalité de traitement (TAF pce 12 p. 15 et 16 ; TAF pce 22 p. 21).

11.1 Comme mentionné aux considérants 8.2.1 et 9.1 ci-avant, dans le cadre de l'évaluation des conditions d'autorisation de mise sur le marché, Swissmedic dispose d'une liberté d'appréciation dont il ne doit toutefois pas abuser et que le Tribunal doit respecter.

Par pouvoir ou liberté d'appréciation, on qualifie les situations dans lesquelles la norme laisse à l'autorité administrative le choix entre plusieurs solutions, qui sont a priori toutes également légales (MOOR/FLÜCKIGER/MARTENET, op. cit., ch. 4.3.2.1). Le pouvoir d'appréciation doit cependant s'exercer de façon conforme au droit. La violation de ces exigences juridiques entraîne l'illégalité de la mesure. Cette violation du droit peut se manifester par l'excès ou l'abus du pouvoir d'appréciation. Il y a en particulier abus du pouvoir d'appréciation lorsque l'autorité se fonde sur des considérations qui manquent de pertinence et sont étrangères au but visé par les dispositions légales applicables, ou lorsqu'elle viole des principes généraux du droit tels que l'interdiction de l'arbitraire et de l'inégalité de traitement, le principe de la bonne foi et le principe de la proportionnalité (ATF 137 V 71 consid. 5.1 ; MOOR/FLÜCKIGER/MARTENET, op. cit., ch. 4.3.2.3 ; arrêt du TAF C-5576/2014 du 30 mai 2018 consid. 2.6).

11.2 La recourante soutient dans un premier temps que l'élément principal qui ressortirait des deux objections élevées par Swissmedic dans la décision litigieuse est la problématique du développement de résistances aux antibiotiques ; or, cette problématique ne serait pas propre à la préparation en cause, mais à chaque médicament contenant un antibiotique ; ainsi, si l'on suivait le raisonnement de l'autorité inférieure, il ne faudrait plus délivrer d'autorisation aux préparations pour la raison qu'elles contiennent un antibiotique et qu'il existe un risque de résistances sous-jacent ; un tel raisonnement ne respecterait pas le principe de proportionnalité. La recourante estime donc que ne pas autoriser une préparation comme B._____, en se prévalant essentiellement des problèmes de résistances aux antibiotiques apparaît disproportionné, dès lors que des indications dans l'information sur le produit (durée de traitement et surface d'application) ainsi que sur les conditions de remise permettraient le même but visé, soit lutter contre les résistances aux antibiotiques (TAF pce 1 p. 17).

Le Tribunal relève à cet égard que si l'autorisation de mise sur le marché a été rejetée en l'espèce, ce n'est pas en raison de problèmes de résistances aux antibiotiques, mais parce que la recourante n'a pas apporté la preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'association fixe par rapport aux différents composants, de même que la preuve que les bénéfices et risques potentiels de l'association fixe ont été examinés par rapport aux différents composants. Dans la mesure où les conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché n'ont pas été remplies par la recourante, on ne saurait reprocher à Swissmedic, qui ne pouvait dans ces circonstances admettre la demande d'autorisation, d'avoir pris une mesure disproportionnée en rejetant cette demande. Des indications dans l'information sur le produit en cause ainsi que sur les conditions de remise n'auraient rien changé à l'absence de preuve de la supériorité de l'association par rapport à chaque substance la composant et au fait que les conditions d'octroi de l'autorisation ne sont pas remplies.

11.3 Se référant au médicament E._____, la recourante fait valoir dans un second temps la similarité entre ce médicament et B._____ : les deux préparations associeraient des principes actifs de même type, soit un antibiotique, N._____ pour E._____ et L._____ pour B._____, présentant le même mécanisme d'action et des similarités dans leur spectre d'action antimicrobien, et un rétinoïde, M._____, utilisé à une concentration identique dans les deux produits ([...]%); en outre, les indications thérapeutiques seraient identiques, E._____ étant indiqué dans le traitement de l'acné vulgaire et B._____, dans le traitement de

l'acné de gravité moyenne. Au vu de cette similarité, la recourante estime que la décision entreprise viole le principe de l'égalité de traitement en lui refusant une autorisation de mise sur le marché accordée à E. _____ (TAF pce 12 p. 15 et 16).

11.3.1 Swissmedic répond à cet égard que non seulement la composition, les excipients et la formule, mais également l'antibiotique utilisé sont différents dans les deux préparations, faisant de B. _____ et de E. _____ deux médicaments qui ne sont pas identiques et dont l'évaluation des bénéfices et des risques n'est donc pas interchangeable. Swissmedic indique par ailleurs que dans le cas de E. _____, des études cliniques probantes ont été réalisées avec le médicament et présentées à Swissmedic dans la procédure d'autorisation de mise sur le marché du médicament : il a été démontré, en particulier, conformément à l'art. 6 OEMéd, que la combinaison des deux mono-préparations était supérieure dans le sens qu'elle apportait un avantage par rapport à l'utilisation de chaque substance séparément, et que toutes les substances contenues dans la combinaison étaient justifiées d'un point de vue médical. En revanche, dans le cas de B. _____, aucune étude clinique démontrant que la combinaison et l'interaction des deux mono-préparations sont efficaces et sûres n'a été réalisée, et aucun essai clinique n'a été conduit avec un médicament ayant une formulation comparable ; en outre, la transférabilité des données bibliographiques composant le dossier soumis à Swissmedic n'a pas été démontrée. Dès lors que la situation de chaque médicament est foncièrement différente, il se justifie de les traiter différemment (TAF pce 16 ch. 37 à 39).

11.3.2 Le Tribunal n'y voit rien à redire. Le fait que E. _____ se soit vu octroyer une autorisation de mise sur le marché ne saurait avoir pour effet que la préparation B. _____ n'a pas à remplir les conditions légales pour obtenir cette même autorisation, et ne change rien au fait que la recourante, dans le cadre de sa demande d'autorisation, n'a pas apporté la preuve de l'efficacité et de la sécurité de son association fixe par rapport aux différents composants, notamment. La recourante rétorque que E. _____ n'ayant pas fait l'objet d'une procédure d'autorisation selon l'art. 13 LPTh, il était tout à fait normal que des études cliniques aient été produites afin de démontrer la balance positive entre les risques et les bénéfices de la préparation, alors que dans son cas, s'agissant d'une demande d'autorisation selon l'art. 13 LPTh, elle ne devait produire que les documents exigés par l'art. 16 al. 1 OMéd (TAF pce 22 p. 21). Or, comme déjà exposé (voir *supra* consid. 9.3 à 9.5, 10.1), l'art. 16 al. 1 OMéd exige notamment que la documentation fournie à Swissmedic dans le cadre de

la demande d'autorisation selon l'art. 13 LPT_h contienne toutes les données requises pour la Suisse ; à cet égard, les exigences propres à chaque type de demande doivent impérativement être satisfaites, et la documentation qui s'y rapporte doit être adressée à Swissmedic avec la demande d'autorisation. S'agissant d'une association médicamenteuse fixe, l'art. 6 OEMéd pose des exigences particulières pour son autorisation et notamment que la documentation produite comprenne les renseignements sur la pharmacocinétique des principes actifs en administration combinée, les données cliniques prouvant l'efficacité et la sécurité de l'association fixe par rapport aux différents composants et la preuve que les bénéfices et risques potentiels de l'association fixe ont été examinés par rapport aux différents composants. La requérante devait donc elle aussi démontrer la balance positive entre les risques et les bénéfices de sa préparation.

On constate au demeurant que Swissmedic n'a pas d'emblée rejeté la demande d'autorisation de la requérante parce que celle-ci n'a pas réalisé d'études cliniques visant à établir l'efficacité et la sécurité de la préparation B._____. Il a au contraire dûment examiné la documentation fournie par la requérante, expliquant que pour prouver l'efficacité et la sécurité d'une formulation, la documentation à produire peut certes contenir des données cliniques récoltées avec la formulation faisant l'objet de la demande d'autorisation, ce qui n'est pas le cas en l'espèce, mais peut également contenir des données cliniques récoltées pour un autre médicament, dont il faut alors démontrer la transférabilité au cas d'espèce, autrement dit, en l'occurrence, démontrer que la formule semi-solide de B._____ se comporte de manière équivalente à la formule du ou des médicaments pour lequel ou lesquels des données ont été présentées dans la littérature adressée à Swissmedic par la requérante. Or, cette transférabilité des données bibliographiques n'a pas été démontrée dans le cas présent (TAF pce 16 ch. 33).

On peut ajouter enfin que la requérante n'a pas, de son côté, déposé une demande d'autorisation simplifiée en se fondant sur E._____, lequel aurait pu alors servir de médicament de référence dans la documentation d'autorisation de B._____, mais une demande d'autorisation selon l'art. 13 LPT_h, fondée sur la préparation autorisée à l'étranger, soit F._____ (formulaire « Demande d'autorisation/de modification médicaments à usage humain » du 27 juillet 2017, p. 2 [pce 4 jointe au recours (TAF pce 1)]).

11.3.3 En conséquence, l'autorité inférieure n'a pas violé le principe de l'égalité de traitement en rejetant la demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation B. _____.

12.

Compte tenu de tout ce qui précède, le recours est rejeté et la décision du 8 mars 2019 confirmée.

13.

Vu l'issue du litige, les frais de procédure, fixés à CHF 5'000.-, sont mis à la charge de la recourante (art. 63 al. 1 PA ; art. 1 et 2 al. 1 du règlement du 21 février 2008 concernant les frais, dépens et indemnités fixés par le Tribunal administratif fédéral [FITAF, RS 173.320.2]). Ils sont compensés par l'avance de frais du même montant dont la recourante s'est acquittée au cours de l'instruction (TAF pces 2 et 5).

Il n'est pas alloué de dépens (art. 64 al. 1 PA a contrario et art. 7 al. 3 FITAF).

Par ces motifs, le Tribunal administratif fédéral prononce :

1.

Le recours est rejeté.

2.

Les frais de procédure, d'un montant de CHF 5'000.-, sont mis à la charge de la recourante. Ce montant est compensé par l'avance de frais de même montant versée en cours de procédure.

3.

Il n'est pas alloué de dépens.

4.

Le présent arrêt est adressé à la recourante, à l'autorité inférieure et au Département fédéral de l'intérieur.

La présidente du collège :

La greffière :

Madeleine Hirsig-Vouilloz

Isabelle Pittet

Indication des voies de droit :

La présente décision peut être attaquée devant le Tribunal fédéral, 1000 Lausanne 14, par la voie du recours en matière de droit public, dans les trente jours qui suivent la notification (art. 82 ss, 90 ss et 100 LTF). Ce délai est réputé observé si les mémoires sont remis au plus tard le dernier jour du délai, soit au Tribunal fédéral soit, à l'attention de ce dernier, à La Poste Suisse ou à une représentation diplomatique ou consulaire suisse (art. 48 al. 1 LTF). Le mémoire doit être rédigé dans une langue officielle, indiquer les conclusions, les motifs et les moyens de preuve, et être signé. La décision attaquée et les moyens de preuve doivent être joints au mémoire, pour autant qu'ils soient en mains de la partie recourante (art. 42 LTF).

Expédition :

Le présent arrêt est adressé :

- à la requérante (Acte judiciaire)
- à l'autorité inférieure (n° de réf. [...] ; Acte judiciaire)
- au Département fédéral de l'intérieur (Recommandé)