



Cour III
C-1922/2009

Arrêt du 20 mars 2010

Composition

Madeleine Hirsig-Vouilloz (présidente du collège),
Vito Valenti, Beat Weber, juges,
Barbara Scherer, greffière.

Parties

X. _____,
recourante,

contre

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

Objet

produits thérapeutiques: demande d'autorisation de mise sur
le marché (décision du 10 février 2009).

Faits :**A.**

X._____ est une société anonyme de siège social à Lausanne, dont les buts sont : le commerce et la distribution de produits pharmaceutiques; l'exploitation de brevets, licences et laboratoires; les travaux de recherche et développement dans le domaine pharmaceutique (extrait du registre du commerce du canton de Vaud, n° fédéral : [...]; ci-après extrait RC).

X._____ est détentrice d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), la dernière fois octroyée le 7 décembre 2001 par l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (ci-après : OICM) pour la préparation A._____, capsules (n d'autorisation [...]). L'enregistrement du produit est valide jusqu'au 31 décembre 2006 (pce 529).

B.

Par décision du 15 janvier 2004, Swissmedic (ci-après aussi : l'institut) a suspendu l'autorisation de mise sur le marché, la société ne bénéficiant plus d'autorisation d'exploitation appropriée, condition pour la mise sur le marché (pce 97). Le 16 septembre 2004, l'institut informa X._____ que la documentation analytique sur la qualité de A._____, capsules, devait être mise à jour une fois que la levée de la suspension aura été effectuée (pce 111).

C.

Par décision du 23 juin 2006, une autorisation de gros de médicaments fut octroyée à l'entreprise (pces 113 à 117). Toutefois, par courrier du 7 juillet 2006, l'institut informa celle-ci que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour A._____, capsules, ne pouvait être levée, certains renseignements concernant le fabricant ainsi que la qualité de la préparation faisant défaut. Swissmedic rendit également X._____ attentive au fait qu'elle devait déposer, jusqu'au 31 juillet 2006, une demande d'autorisation de mise sur le marché à l'échéance de l'enregistrement OICM (pce 121).

Par courriers datés du 31 juillet 2006, X._____ déposa une demande d'octroi d'une autorisation Swissmedic de mise sur le marché à l'échéance de l'attestation d'enregistrement OICM (pces 199 et 537).

Les 27 juillet 2006 et 1^{er} décembre 2006, la société transmet des informations en vue d'un changement de fabricant pour A._____, capsules (pces 127 à 197 et 217 à 225).

D.

Par décision du 22 décembre 2006, Swissmedic accorda, d'une part une autorisation provisoire pour la durée de la procédure d'octroi d'une autorisation Swissmedic à l'échéance de l'enregistrement OICM (afin que l'autorisation ne s'éteigne pas définitivement le 31 décembre 2006) et suspendit d'autre part l'autorisation provisoire parce que le nouveau fabricant, autrichien, n'avait pas été approuvé par Swissmedic (pce 229).

E.

Par décision du 21 juin 2007 l'institut leva la suspension de la préparation A._____, capsules, la société ayant transmis, en date du 8 janvier 2007, les informations nécessaires relatives au fabricant autrichien. La préparation A._____, capsules, resta cependant autorisée à titre provisoire, l'octroi d'une autorisation de cinq ans étant soumise à la condition que la documentation sur la qualité parvienne à l'institut dans un délai fixé au 31 juillet 2007, délai prolongé à deux reprises au 15 septembre 2007 et 31 janvier 2008 (pces 233 à 235 et 243).

F.

Les 12 octobre 2007 et 11 février 2008, Z._____, FL, le donneur de licence de X._____, transmit, au nom de cette dernière, une documentation sur la qualité de la préparation A._____, capsules, et informa des tests en cours (pces 249 et 265, classeur noir, daté du 16 octobre 2007, Common Technical Document (CTD) for A._____, Module 3, Quality).

G.

Par préavis de rejet du 13 février 2008, Swissmedic informa que la préparation A._____, capsules, ne remplissait pas les conditions d'autorisation légales, sa qualité n'étant pas correctement documentée. L'institut spécifia les lacunes et octroya à X._____ un délai au 15 mai 2008, prolongé à deux reprises, pour apporter la preuve de la qualité de la préparation (pces 271, 291 et 305).

Par courriers des 6 et 24 juin 2008, Z._____, pour X._____, transmit des informations complémentaires (pces 293 à 303 et 307 à 327, CD-Rom, daté du 10 juin 2008, classeur noir, daté du 26 juin 2008, CTD for A._____, Module 3, Quality). Le 29 janvier 2009, la recourante releva que l'autorisation de mise sur le marché qu'elle requérait avait pour but de permettre à la société exportatrice, Z._____, de confirmer à ses distributeurs à l'étranger que la préparation était enregistrée en Suisse: Elle précisa qu'il ne s'agissait pas de commercialiser celle-ci en Suisse,

mais uniquement de maintenir administrativement l'autorisation de mise sur le marché; il n'y avait ainsi, à ses yeux, pas de risque de préjudice à la santé. X._____ demanda entre autres un entretien avec l'institut afin de pouvoir combler les lacunes du dossier (pce 339).

H.

Par décision du 10 février 2009, l'institut rejeta la demande d'octroi d'une autorisation, la qualité de la préparation A._____, capsules, n'étant pas établie de manière suffisante. Les émoluments furent fixés à Fr. 500.- (pce 355).

Par lettre du même jour, l'institut refusa la demande d'entretien (pce 359).

I.

Par courrier du 10 mars 2009, adressé à Swissmedic et transmis par celle-ci au Tribunal administratif fédéral (ci-après : TAF ou Tribunal), X._____ fit valoir son intérêt au maintien de l'autorisation de mise sur le marché. Elle estima avoir répondu à toutes les lacunes du dossier et fit remarquer qu'il n'y avait aucun risque de préjudice à la santé publique, les capsules n'étant pas fabriquées et commercialisées en Suisse (TAF pce 1 et annexe).

J.

X._____ s'acquitta de l'avance de frais de Fr. 2'000.- dans le délai imparti par le TAF (TAF pces 2 et 5).

K.

Le 29 avril 2009, le TAF rejeta la demande de la recourante relative à l'octroi d'un délai pour déposer un mémoire complémentaire (TAF pces 3 et 4).

L.

Par réponse du 2 juin 2009, Swissmedic proposa le rejet du recours pour des motifs qui seront repris, si besoin, dans les considérants du présent arrêt (TAF pce 7).

M.

Par réplique du 30 juillet 2009, X._____ maintint sa position, avançant pour l'essentiel avoir répondu à toutes les questions soulevées par Swissmedic relatives à la qualité de la préparation A._____, capsules. Elle produisit également de nouveaux documents. Ses arguments seront repris, en cas de besoin, dans les considérants (TAF pce 11).

N.

Par duplique du 7 septembre 2009, Swissmedic maintint sa position, les arguments et nouvelles données avancées par la recourante ne modifiant pas l'appréciation de l'institut quant à l'incomplétude de la documentation relative à la qualité de A._____, capsules. Les données fournies ont même confirmé que les procédures d'analyses pour le contrôle de la pureté de la substance active et du produit fini ainsi que de leur stabilité étaient inappropriées car non spécifiques et non validées. Par ailleurs, Swissmedic releva que la recourante n'avait pas pris position sur toutes les lacunes relevées (TAF pce 13).

O.

Invitée à se déterminer sur la duplique, la recourante ne s'est pas exécutée (TAF pce 15).

Droit :**1.**

1.1. Le TAF connaît des recours interjetés contre des décisions de Swissmedic relatives à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, sous réserve des exceptions non réalisées en l'espèce (cf. art. 31, 32 et 33 let. e de la loi fédérale du 17 juin 2005 sur le Tribunal administratif fédéral [LTAF, RS 173.32] et art. 9 al. 1, 68 al. 1 et 2 et 84 al. 1 de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT, RS 812.21).

1.2. La procédure devant le Tribunal de céans est régie par la loi fédérale du 20 décembre 1968 sur la procédure administrative (PA, RS 172.021) pour autant que la LTAF n'en dispose pas autrement (cf. art. 37 LTAF).

1.3. X._____ a qualité pour recourir contre la décision de l'institut ayant pris part à la procédure devant celui-ci, étant spécialement touchée par la décision attaquée et ayant un intérêt digne de protection à ce qu'elle soit annulée ou modifiée (cf. art. 48 al. 1 PA). Elle est dûment représentée par son administrateur qui a la signature individuelle (cf. extrait du RC).

1.4. Déposé en temps utile, dans les formes requises par la loi (art. 52 PA) et l'avance de frais de procédure ayant été dûment acquittée, le recours est recevable.

2.

2.1. Le TAF examine la décision attaquée avec un plein pouvoir de cognition (art. 49 PA). Le recourant peut invoquer la violation du droit fédéral, y compris l'excès ou l'abus du pouvoir d'appréciation (art. 49 let. a PA), la constatation inexacte ou incomplète des faits pertinents (art. 49 let. b PA) ou l'inopportunité (art. 49 let. c PA; ANDRÉ MOSER / MICHAEL BEUSCH / LORENZ KNEUBÜHLER, *Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht*, Lausanne, Zurich et Berne 2008, n° 2.149 ss; ULRICH HÄFELIN / GEORG MÜLLER / FELIX UHLMANN, *Allgemeines Verwaltungsrecht*, 5e éd., Zurich / Bâle / Genève 2006, n° 1632ss). Le TAF peut constater les faits et appliquer le droit d'office. Il n'est pas lié par les motifs invoqués à l'appui du recours (art. 62 al. 4 PA), ni par l'argumentation développée dans la décision entreprise (PIERRE MOOR, *Droit administratif*, Vol. II, *Les actes administratifs et leur contrôle*, Berne 2002, n. 2.2.6.5, p. 264).

2.2. Le TAF apprécie librement l'opportunité d'une décision (cf. consid. 2.1 ci-dessus). Néanmoins, il fait preuve d'une certaine retenue dans l'exercice de son libre pouvoir d'examen lorsque la nature des questions litigieuses qui lui sont soumises l'exige, singulièrement lorsque leur analyse nécessite des connaissances spéciales, lorsqu'il s'agit de circonstances locales que l'autorité qui a rendu la décision connaît mieux ou encore lorsqu'il s'agit d'apprécier des prestations ou un comportement personnel (ATF 130 II 449, consid. 4.1 et les références citées, ATF 129 II 331, consid. 3.2, ATF 119 Ib 33 consid. 3b p. 40; BENOÎT BOVAY, *Procédure administrative*, Berne 2000, p. 396 et suivantes; ANDRÉ MOSER IN: MOSER / BEUSCH / KNEUBÜHLER, *op. cit.*, n° 2.149 ss, spéc. 2.154 ; ALFRED KÖLZ / ISABELLE HÄNER, *Verwaltungsverfahren und Verwaltungsrechtspflege des Bundes*, 2eme éd. Zurich 1998 n° 644 et 645). Le TAF n'intervient dans ces cas que si l'autorité inférieure a excédé ou abusé de son pouvoir d'appréciation. Tel est notamment le cas si la décision attaquée s'appuie sur des faits qui, dans le cas particulier, ne devaient jouer aucun rôle ou lorsqu'elle ignore des éléments qui auraient absolument dû être pris en considération; le TAF redresse en outre les décisions rendues en vertu d'un large pouvoir d'appréciation lorsqu'elles aboutissent à un résultat manifestement injuste ou à une iniquité choquante (ATF 132 III 49 consid. 2.1, ATF 132 III 109 consid. 2.1 et les références citées).

3.

3.1. La LPTH est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2002 (RO 2001 p. 2823). Selon l'art. 95 al. 1 LPTH, les enregistrements de médicaments effectués par l'OICM sont valables pendant cinq ans au plus à compter de la date de l'entrée en vigueur de la présente loi. L'art. 23a de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (OEMéd; RS 812.212.22) mentionne que quiconque sollicite, durant le délai transitoire prévu par l'art. 95 al. 1 LPTH une autorisation initiale pour un médicament enregistré auprès de l'OICM doit, avant l'échéance de l'enregistrement, avancer les preuves que son médicament répond non seulement aux conditions de prolongation au sens de l'art. 9 al. 2 de l'OEMéd, mais aussi aux conditions instaurées par la LPTH et les ordonnances d'application afférentes. Il appartient à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) d'autoriser la mise sur le marché des médicaments prêts à l'emploi (art. 9 al. 1 LPTH).

En l'espèce, X. _____ a, le 31 juillet 2006, soit avant l'échéance du délai d'enregistrement de l'OICM, requis de Swissmedic une prolongation de l'autorisation de mise sur le marché de la préparation A. _____, capsules, obtenue en 2001. Reste à déterminer si le médicament, contrairement à ce qu'avance l'autorité inférieure, répond aux conditions d'autorisation de mise sur le marché.

3.2. L'art. 23a OEMéd ne traite pas de l'étendue de l'examen auquel devra procéder l'Institut, mais uniquement de la nature des preuves requises, soit tous les documents permettant à Swissmedic d'examiner si les conditions pour l'obtention de l'autorisation sont (toujours) remplies (renvoi exprès de l'art. 23a OEMéd à l'art. 9 al. 2 OEMéd; art. 16 al. 4 LPTH). Le premier octroi au sens de la LPTH de nouvelles autorisations remplaçant des attestations d'enregistrement de l'OICM échues ne nécessite pas un réexamen de toutes les conditions requises pour obtenir l'autorisation. L'efficacité, la sécurité et la qualité d'un médicament une fois établies ne doivent pas être étayées à nouveau et les données à leur sujet peuvent être simplement reprises (Journal Swissmedic 2002, p. 13). Toutefois, la transformation d'un enregistrement en autorisation exige que les conditions liées à l'enregistrement soient remplies (art. 16 al. 4 LPTH). En d'autres termes, une nouvelle autorisation ne peut pas être délivrée si, au moment de la prise de décision, des faits sont connus qui empêcheraient normalement l'octroi d'une autorisation (par ex. graves défauts de qualité qui auraient normalement conduit à une suspension de l'autorisation, absence d'autorisation de fabriquer, etc. : Journal Swissmedic 2003, p. 1002). Ainsi, l'Institut doit dans une telle procédure

de transformation d'un enregistrement OICM en une autorisation Swissmedic examiner si les conditions de dite autorisation sont (toujours) remplies. C'est au requérant qu'il appartient de fournir les données requises, l'institut prenant sa décision sur la base des pièces et documents produits (cf. Message du 12 mars 1999 concernant une loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux, in FF 1999 II 3193). Si les conditions sont remplies, il doit octroyer l'autorisation. En effet, l'autorisation de mise sur le marché est une autorisation de police à l'octroi de laquelle l'entité requérante a un droit si elle remplit les conditions légales. Par contre, l'institut doit rejeter la demande d'autorisation lorsque le respect des conditions fixées dans la législation n'est pas prouvé (cf. art. 16 al. 1 LPT_h a contrario). Les art. 16 al. 1 et 4 LPT_h seront donc violés si dans le cadre d'une procédure de transformation de l'enregistrement OICM en autorisation de l'institut, ce dernier renonce à vérifier le respect des conditions légales et octroie l'autorisation sans que ces dernières aient été remplies (cf. jugement de la commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques HM 04.072 du 15 février 2005 consid. 2.1-2.1.3).

3.3. Quant aux conditions légales, l'art. 10 al. 1 let. a LPT_h exige que le demandeur apporte la preuve que le médicament est de qualité, sûr et efficace (art. 10 al. 1 let. a LPT_h). Afin de prouver la qualité de la préparation, le requérant doit notamment produire les données et documents relatifs au contrôle des matières premières (art. 3 al. 1 let. c OEMéd), au contrôle du produit fini (art. 3 al. 1 let. e OEMéd) et aux essais de stabilité (art. 3 al. 1 let. f OEMéd). Il doit démontrer que les procédures d'analyse correspondent à l'état des connaissances scientifiques et qu'elles sont validées (art. 3 al. 1 OEMéd). A ce sujet sont notamment déterminantes les prescriptions de la pharmacopée européenne du Conseil de l'Europe (ci-après : pharmacopée européenne) qui sont astreignantes pour la Suisse et directement applicables (cf. art. 8 et 52 al. 3 LPT_h; arrêt du Tribunal fédéral 2A.200/2003 du 18 août 2003 consid. 2.1). Swissmedic applique aussi les prescriptions pertinentes de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ci-après : ICH) qui, constituée d'experts issus de l'industrie et des autorités officielles de l'Amérique du Nord, du Japon et de l'Europe, édicte des directives précisant les conditions scientifiques et techniques à remplir pour obtenir une autorisation et pour dûment exercer les tâches de surveillance du marché (cf. Journal Swissmedic 5/2006). Les procédures d'analyse doivent être détaillées afin de garantir la traçabilité des contrôles (art. 3 al. 2 OEMéd). Enfin, l'institut peut exiger des

documents et renseignements complémentaires (art. 3 al. 3, 1^{ère} phrase OEMéd).

4.

En l'occurrence, Swissmedic a refusé l'autorisation de mise sur le marché de A._____, capsules, parce que la recourante n'a pas pu prouver la qualité de la préparation par des analyses et documents utiles, l'autorisation provisoire des 22 décembre 2006 et 21 juin 2007 (pces 229 et 235) n'étant dès lors plus conforme au droit.

La recourante de son côté soutient qu'elle a répondu à toutes les exigences de l'institut, par son courrier du 6 juin 2008 déjà.

4.1. A titre liminaire, il convient de constater que X._____ a fourni des informations nécessaires relatives aux propriétés de la substance active (duplique du 7 septembre 2009, module 3.2.S.1.3 [TAF pce 13]). Ce point n'est donc plus contesté. Reste à examiner les autres lacunes de la demande d'autorisation soulevées par Swissmedic.

4.2. Dans un premier temps, la qualité du contrôle de la substance active est contestée (cf. art. 3 al. 1 let. c OEMéd).

4.2.1. Tout d'abord, il manque, selon Swissmedic, la preuve, ainsi que le contrôle, que le toluol (ou toluène), solvant utilisé à l'avant dernière étape de la synthèse, est dûment éliminé par la suite (module 3.2.S.2, décision du 10 février 2009 [pce 335] et réponse du 2 juin 2009 [TAF pce 7]). Sans ces éléments, la substance active (à savoir la C._____) ne satisfait pas aux exigences de la Pharmacopée européenne selon lesquelles la teneur du toluol, solvant de la classe 2, doit être limité dans des produits à usage pharmaceutique (concrètement à 890 ppm pour 8.9 mg/jour), en raison de sa toxicité intrinsèque (cf. Pharmacopée européenne 7.0, Monographie générale, chapitre 5.4, chiffre 4.2, p. 635 s.). En l'espèce, par courriers des 6 et 23 juin 2008, X._____ a expliqué l'utilisation du toluène lors de la fabrication du principe actif et a attesté qu'il n'y en existerait plus de traces (pces 293 à 315, CD-Rom, daté du 10 juin 2008, classeur noir, daté du 26 juin 2008, p. 11 et 12). Toutefois, la recourante ne fait qu'alléguer l'élimination totale du toluol, sans y apporter la preuve. Dès lors, le Tribunal constate que la preuve et le contrôle de l'élimination du toluol, telles que requises, n'ont pas été apportées.

4.2.2. Swissmedic reproche encore à X._____ des manquements quant au contrôle de la substance active, en particulier en ce qui

concerne la spécification pour les impuretés individuelles inconnues (module 3.2.S.4.1 et 3.2.S.4.3, décision du 10 février 2009 [pce 335]).

Selon les exigences de la Pharmacopée Européenne le seuil d'identification des impuretés individuelles inconnues dans le principe actif est de 0.1%. Dans la mesure où la substance contient des impuretés à une concentration supérieure, elles doivent être identifiées et expressément introduites dans la spécification (cf. Pharmacopée Européenne 7.0 Monographie générales: 2009:2034, "Substances pour usage pharmaceutique", tableau 2034-1 "Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives", p. 755). La directive ICH Q2 prévoit en outre que toute méthode utilisée pour des analyses pharmaceutiques doit, entre autres, être spécifique afin que les différentes impuretés puissent être déterminées (directive ICH Q2(R1), juin 1995, "Specify", partie I, chiffre 2, p. 3). Selon le rapport de X._____ intitulé "Isolierung und Identifizierung eines unbekanntes Abbauproduktes von C._____" plusieurs fractions ont été isolées d'un lot de C._____ et quatre structures de produit de dégradation ont été mises en évidence. La recourante estime qu'il n'y a pas d'impuretés inconnues à des taux supérieurs à 0.1% (TAF pce 11 annexe 4). Swissmedic par contre relève que la méthode B._____ utilisée par la recourante pour détecter les impuretés de la C._____ n'est pas spécifique, les quatre produits de dégradation identifiés n'étant pas quantifiable individuellement et ne pouvant être introduits individuellement dans les spécifications. Ainsi, la procédure d'analyse ne correspond pas à l'état des connaissances scientifiques et techniques et n'est pas validée (contrairement à ce qui est spécifié à l'art. 3 al. 1 OEMéd). Pour cette raison, d'après l'institut, l'on ne peut pas conclure que toutes les impuretés supérieures à 0.1% sont connues, il n'est pas exclu que d'autres impuretés soient détectées lors de la validation de la procédure d'analyse. Dans la décision du 10 février 2009 l'institut relève en outre qu'il n'est pas prouvé que la méthode appliquée est suffisamment sensible pour pouvoir déterminer les impuretés dans le domaine de concentration de 0.05% qui correspond au seuil de déclaration des impuretés organiques dans les substances actives (pce 355 et Pharmacopée Européenne, a.a.O, Tableau 2034-1, p. 755). Le Tribunal de céans ne voit pas de raisons d'écarter l'avis scientifique de l'institut et constate que la preuve de la pureté du principe actif fait défaut, le fait que la C._____ est utilisée depuis 35 ans n'y changeant rien, aucune donnée analytique ne vient étayer cette affirmation.

4.3. Swissmedic relève des lacunes également dans l'étude de la stabilité du principe actif (cf. art. 3 al. 1 let. f OEMéd; module 3.2.S.7, décision du 10 février 2009 [pce 335]).

X._____ propose pour les essais de stabilité une période d'analyse de trois ans et, pour les impuretés, une valeur limite de 0.3%. Or, les données relatives à des lots de principe actif stockés en 2008 et 2009 à 25°C/60% d'h.r. et 40°C/75% d'h.r. (cf. réplique du 30 juillet 2009 [TAF pce 11]) ne concernent qu'une période de six mois. De plus, elles ne contiennent pas de valeurs limites pour les impuretés inconnues. La valeur limite proposée de 0.3% est, en outre, supérieure à celle de 0.1%, exigée par la pharmacopée européenne (cf. consid. 4.2.2 ci-dessus). De surcroît, aucune évaluation des quatre produits de dégradation mis en évidence dans le rapport "Isolierung und Identifizierung eines unbekanntes Abbauproduktes von C._____" (cf. TAF pce 11 annexe 4; consid. 4.2.2 ci-dessus) n'a été produite. Enfin, la recourante n'a pas apporté de données relatives à la stabilité des lots W981001, W981002 et W981003 pour lesquels des valeurs d'impuretés supérieures à 0.4% ont été indiquées [cf. classeur noir, daté du 26 juin 2008], ces données lui ayant déjà été réclamées lors de la procédure d'autorisation (cf. décision du 10 février 2009, point 3.2.S.7 [pce 355]). Dans ces circonstances, le Tribunal de céans ne peut que constater le défaut de documents prouvant la stabilité du principe actif, l'attestation, non documentée, de la recourante selon laquelle le principe actif reste stable durant plus de cinq ans lorsqu'il est emballé hermétiquement (cf. réplique du 30 juillet 2009 [TAF pce 11]), n'apporte aucune preuve quelconque.

4.4. Le litige porte de plus sur la qualité du contrôle du produit fini A._____ et des impuretés de celui-ci (cf. art. 3 al. 1 let. e OEMéd; module 3.2.P.5, décision du 10 février 2009 [pce 335]).

Selon la directive ICH Impurities in New Drug Products Q3B(R2), le seuil d'identification pour les impuretés présentes dans les préparations prêtes à l'emploi est de 0,20% (Directive ICH Impurities in New Drug Products Q3B(R2), Attachment 1, p. 7: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products : Identification Thresholds ; Attachment 3 : Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product, p. 11 et 12). La recourante décrit que les produits de dégradation de la C._____ trouvés dans les capsules en gélatine molle sont les mêmes que dans le principe actif seul et renvoie quant aux structures de celle-ci à ses explications et analyses y relatives (cf. réplique du 30 juillet 2009 [TAF pce 11]). Or, Swissmedic rappelle les objections formulées à

l'encontre de la méthode analytique utilisée B._____ qui n'est pas spécifique aux impuretés et qui n'est pas validée (cf. consid. 4.2.2 ci-dessus). Partant, la recourante n'a pas apporté la preuve de la pureté du produit fini d'après l'état des connaissances scientifiques et techniques validées.

4.5. Enfin, la qualité de la stabilité du produit fini est contestée (cf. art. 3 al. 1 let. f OEMéd; module 3.2.P.8, décision du 10 février 2009 [pce 335]).

D'après la directive ICH Impurities in New Drug Products Q3B(R2), la limite de qualification dans la spécification du produit fini est de 0.5% et, nous venons de le mentionner (cf. consid. 4.4 ci-dessus), la limite d'identification dans la spécification du produit fini pour les impuretés inconnues est de 0.2%. Lorsque ces limites sont dépassées, la preuve de l'innocuité toxicologique de l'impureté doit être apportée dans le premier cas, et la structure de l'impureté démontrée dans le deuxième (cf. Directive ICH Impurities in New Drug Products Q3B(R2), Attachment 1, p. 7: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products : Qualification Thresholds and Identification Thresholds ; Attachment 3 : Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product, p. 11-12). Dans le cas concret, X._____ propose une durée de péremption du produit de 3 ans; la température de conservation conseillée est de maximum 25° C. D'après la recourante, les essais de stabilité ont démontré qu'il n'y a pas de dégradation de la préparation après 6 mois, soumise à une température de 25°C/60% d'h.r. Or, Swissmedic craint qu'une augmentation des valeurs analysées soit probable pendant la durée de stockage prévue de 3 ans. Il juge indispensable que les quatre produits de dégradation découverts (cf. consid. 4.2.2 ci-dessus) soient quantifiées séparément afin d'assurer le respect de la limite de qualification de 0.5%. Quant à l'impureté inconnue découverte, elle doit être identifiée, une dégradation dépassant la limite de 0.2% étant probable après 6 mois de stockage à 25°C/60%. Ainsi, la remarque concernant le stockage "Ne pas conserver à plus de 25°C" et la durée de conservation de 36 mois ne peuvent pas être approuvées, la stabilité du produit fini conformément aux exigences de l'art. 3 al. 1 let. f OEMéd n'étant pas documentée. De nouveau, le Tribunal de céans n'a pas de raisons d'écarter l'avis circonstancié de l'institut.

4.6. En conclusion, le Tribunal retient que la qualité de la préparation A._____, capsules, n'est pas établie de manière suffisante. Il constate également, contrairement à ce que prétend la recourante, que l'institut a

tenu compte de tous les documents et arguments invoqués, y ayant répondu de manière très détaillée.

5.

X._____ fait aussi valoir que la préparation A._____ ne sera pas mise sur le marché en Suisse et qu'il n'y a ainsi pas de risque de préjudice à la santé publique suisse (cf. recours du 10 mars 2009 [TAF pce 1 annexe]). Nonobstant, elle demande une autorisation de mise sur le marché "afin de pouvoir dire aux distributeurs à l'étranger que le produit est enregistré en Suisse". Dans ce cas, la recourante doit évidemment remplir toutes les conditions (suisse) y relatives. A juste titre l'institut soulève que la législation sur les produits thérapeutiques n'exige pas que les médicaments autorisés soient ensuite effectivement mis sur le marché en Suisse et ne différencie pas ses exigences en fonction du lieu où ils sont commercialisés. L'argument de X._____ n'est ainsi pas pertinent.

6.

Enfin, la recourante invoque qu'elle fera le nécessaire pour compléter la documentation selon les exigences requises. Or, non seulement le Tribunal constate que Swissmedic a accordé à la recourante de nombreux délais pour remédier aux lacunes constatées (cf. courrier du 15 août 2007 [pce 243], courriers du 11 et 12 octobre 2007 [pce 245-249], préavis de refus du 13 février 2008 [pce 271], courriers du 15 et 23 juin 2008 [pces 291 et 305]) mais aussi que les documents remis lors de la présente procédure [réplique du 30 juillet 2009 [TAF pce 11]) ne satisfont toujours pas aux conditions légales et n'apportent pas la preuve de la qualité requise.

7.

En conclusion, le recours de X._____ est rejeté et la décision du 10 février 2009 confirmée.

7.1. Les frais de procédure, fixés à Fr. 2'000.-, sont mis à la charge de la recourante (art. 63 al. 1 PA et 37 LTAF). 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).

7.2. Il n'est pas alloué de dépens, l'autorité inférieure n'ayant pas droit à ceux-ci (art. 7 al. 1 et 3 du règlement du 21 février 2008 concernant les frais, dépens et indemnités fixés par le Tribunal administratif fédéral [FITAF, RS 173.320]).

Par ces motifs, le Tribunal administratif fédéral prononce :

1.

Le recours est rejeté.

2.

Les frais de procédure de Fr. 2'000.- sont mis à la charge de la recourante. Ce montant est compensé par l'avance de frais déjà versée.

3.

Il n'est pas alloué de dépens.

4.

Le présent arrêt est adressé :

- à la recourante (Acte judiciaire)
- à l'autorité inférieure (n° de réf. 100 09 196/los/rbr)
- au Département fédéral de l'intérieur.

La présidente du collège :

La greffière :

Madeleine Hirsig-Vouilloz

Barbara Scherer

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 de la loi fédérale du 17 juin 2005 sur le Tribunal fédéral [LTF, RS 173.110]). 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 du recourant (art. 42 LTF).

Expédition :