3^e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques : rapport explicatif

- Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1)
- Ordonnance sur les médicaments (OMéd ; RS 812.212.21)
- Ordonnance sur la pharmacopée (OPha ; RS 812.211)

1 Contexte

1.1 Dispositions d'exécution relatives à la révision anticipée de la loi sur les produits thérapeutiques

La révision partielle anticipée (1^{re} étape) de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPTh ; RS 812.21) a créé les bases légales nécessaires pour garantir l'approvisionnement des hôpitaux en médicaments. Le Parlement l'a adoptée le 13 juin 2008¹. Le délai référendaire a expiré le 2 octobre 2008 sans avoir été utilisé.

Ce projet de loi introduit, ou prévoit, les mesures suivantes² :

Tout d'abord, les préparations hospitalières pour lesquelles il n'existe aucun substitut équivalent sont dispensées de l'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques, ci-après « l'institut »), ce qui permet aux pharmacies d'hôpital de fabriquer elles-mêmes les préparations en question sous certaines conditions. La fabrication par un tiers sur mandat (fabrication à façon) est également autorisée. De plus, il est possible de fabriquer des préparations magistrales pour les stocker et les remettre ultérieurement sur prescription médicale. Enfin, les pharmacies et les drogueries sont habilitées à fabriquer également des médicaments non soumis à ordonnance et basés sur des formules publiées dans la littérature spécialisée (art. 9, al. 2, let. c, LPTh). Dès à présent, des critères qualitatifs s'ajoutent aux critères quantitatifs.

Ensuite, les ordonnances du Conseil fédéral seront modifiées de manière à simplifier l'importation des médicaments non autorisés en Suisse, en particulier de ceux destinés aux hôpitaux. En outre, les indications figurant sur les emballages et les notices figureront désormais dans une seule langue officielle ou en anglais. Cette simplification linguistique applicable de manière générale pour l'autorisation des préparations hospitalières a également pour but d'optimiser la disponibilité de médicaments importants.

Enfin, les mesures d'accompagnement ci-après ont été prévues :

D'une part, une clause de limitation dans le temps (*sunset clause*) a été ajoutée à la LPTh (art. 16a), permettant ainsi de révoquer les autorisations des médicaments n'ayant pas été effectivement mis sur le marché. Cette clause contribue à ce que les titulaires d'autorisation mettent effectivement leurs préparations sur le marché, ce qui vise aussi à améliorer la disponibilité des médicaments.

D'autre part, pour assurer la transparence, la qualité et une exécution efficace de la loi, le Conseil fédéral a l'intention d'édicter les dispositions suivantes :

- Si une entreprise met temporairement ou définitivement fin à la distribution d'un médicament autorisé, elle doit en aviser à temps l'institut.
- Les médicaments fabriqués dans les pharmacies, les drogueries et les pharmacies d'hôpital en vertu de l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPTh doivent être signalés au canton qui vérifie, au besoin avec le concours de l'institut, si les conditions de fabrication sont remplies.
- Des critères qualitatifs et quantitatifs doivent être fixés.

L'objectif est désormais d'édicter toutes les dispositions d'exécution nécessaires dans le cadre

¹ Texte de l'acte législatif : FF 2008 4755.

² Message concernant la révision de la loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Préparations hospitalières), FF 2007 2247.

du 3^e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques.

1.2 Prise en compte des autorisations octroyées à l'étranger selon l'art. 13 LPTh

Le 25 juin 2008, le Conseil fédéral a décidé, dans le cadre de l'adoption du message relatif à la révision de la loi fédérale sur les entraves techniques au commerce (LETC), d'édicter des dispositions d'exécution concernant l'art. 13 LPTh afin qu'il soit effectivement renoncé à soumettre à une expertise scientifique les médicaments humains et vétérinaires déjà autorisés à l'étranger par des pays appliquant des procédures d'autorisation de mise sur le marché équivalentes à celles de la Suisse. Il a chargé le Département fédéral de l'intérieur (DFI) d'intégrer ces dispositions dans la révision alors déjà programmée de diverses ordonnances sur les produits thérapeutiques (3^e train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques) et de définir, ce faisant, des critères suffisamment précis pour garantir une mise en œuvre efficace et transparente d'une telle procédure d'autorisation.

2 Explications relatives aux modifications apportées aux ordonnances suite à l'introduction dans la LPTh de la *sunset clause*

2.1 Contexte

L'art. 16a ajouté à la LPTh précise que les autorisations de mise sur le marché des médicaments non commercialisés pendant trois années consécutives doivent être révoquées. Cette nouvelle disposition, qui vient faire écho à une réglementation déjà en vigueur dans la Communauté européenne (CE)³ et qui est connue sous le nom de *sunset clause*, présente une double utilité : d'une part, elle permettra de supprimer les autorisations inutiles ainsi que les frais administratifs liés à leur maintien ; d'autre part, elle contribuera sur le plan matériel à ce que les fabricants commercialisent effectivement les préparations pour lesquelles ils ont obtenu des autorisations, et aura ainsi un impact positif sur la disponibilité des médicaments. L'al. 3 du nouvel art. 16a LPTh précise que le Conseil fédéral est habilité à prévoir un délai de révocation plus court pour les médicaments contre des maladies, des blessures et des handicaps graves. Cette disposition permettrait en effet de déceler et de régler suffisamment tôt les problèmes d'approvisionnement relatifs à ces médicaments, ce qui est parfois indispensable en vue de garantir un approvisionnement optimal. Néanmoins, ces dispositions d'exécution ne pourront être concrètement définies et promulguées qu'à la lumière des premières expériences faites dans le cadre de la mise en œuvre des alinéas 1 et 2.

2.2 Explications relatives aux différentes dispositions

Ordonnance sur les médicaments (OMéd)

Art. 8a Déclaration en cas de retard de la mise sur le marché et en cas de suppression de la distribution

L'institut doit disposer de certaines informations concernant la mise sur le marché effective d'un médicament afin de pouvoir garantir une application efficace de la *sunset clause*. Selon le droit actuel, le titulaire de l'autorisation est uniquement tenu de faire part à l'institut de la

³ Cf. art. 24, ch. 4 à 6, de la directive 2004/27/CE et art. 14, ch. 4 à 6, du règlement (CE) n° 726/2004, ou art. 28, ch. 4 à 6, de la directive 2004/28/CE et art. 39, ch. 4 à 6, du règlement (CE) n° 726/2004.

suppression (définitive) de la distribution d'un médicament⁴. Les autres déclarations obligatoires nécessaires sont dès lors régies par le nouvel art. 8a OMéd.

L'al. 1 précise que le titulaire de l'autorisation doit immédiatement informer l'institut si un médicament n'est pas mis sur le marché dans les six mois suivant l'octroi de l'autorisation. Tel n'est pas le cas si la mise sur le marché du médicament respecte ce délai, ce qui devrait constituer la règle générale. Une telle réglementation permettra de limiter au maximum la charge de travail liée à la déclaration.

Le titulaire d'une autorisation doit désormais non seulement informer l'institut s'il suspend définitivement la distribution d'un médicament, mais aussi s'il le fait de façon provisoire, pour plus de trois mois. En outre, la révision de l'ordonnance introduit un délai de déclaration. Cette dernière doit avoir lieu au plus tard deux mois avant l'arrêt de la distribution. La transmission de cette information permettra aux hôpitaux, aux cabinets médicaux, aux pharmacies et aux drogueries de s'approvisionner à temps en produits de substitution en cas de réduction de l'offre⁵. Le délai de deux mois est repris de la réglementation européenne⁶. Aux Etats-Unis, le délai de déclaration avant la suspension de la distribution est de six mois pour les « médicaments capables de sauver des vies » (*life saving products*)⁷. On ne peut naturellement pas exiger le respect du délai de deux mois si l'arrêt de la distribution résulte de circonstances sur lesquelles le titulaire de l'autorisation n'a aucune influence.

Si un médicament qui n'a pu être mis sur le marché dans les six mois suivant l'octroi de l'autorisation (et devait en conséquence être déclaré selon l'art. 8a, al. 1, OMéd) est mis sur le marché ultérieurement, le titulaire de l'autorisation doit en informer l'institut dans les 30 jours. Cette disposition permettra d'éviter que le délai visé à l'art. 16a, al. 1, LPT^h ne continue de courir et n'entraîne une révocation injustifiée de l'autorisation. La même disposition s'applique si la distribution d'un médicament reprend après une interruption provisoire (qui doit aussi être annoncée en vertu de l'art. 8a, al. 2, OMéd).

Si besoin est, l'institut peut préciser les exigences techniques et les modalités nécessaires à l'exécution de la présente disposition (cf. art. 43 OMéd). Il peut, par exemple, décider que les déclarations doivent s'effectuer par courriel ou en ligne, comme c'est notamment le cas en Allemagne.

Art. 9, al. 5 et 6

Al. 5

En vertu de l'art. 16a, al. 2, LPT^h, le Conseil fédéral peut prévoir des dérogations à l'applicabilité de la *sunset clause*.

⁴ Art. 9, al. 4, OMéd.

⁵ Message concernant la révision de la loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Préparations hospitalières), FF 2007 2263.

⁶ Art. 13, al. 4 du règlement (CE) n° 726/2004 et art. 23a de la directive 2004/27/CE.

⁷ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, CHAPTER V—DRUGS AND DEVICES, SUBCHAPTER A—DRUGS AND DEVICES, SEC. 506C. [21 U.S.C. 356c] DISCONTINUANCE OF A LIFE SAVING PRODUCT <http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdcact5a3.htm#sec506c>.

Comme le message du Conseil fédéral le mentionne déjà, une telle dérogation est instaurée d'une part pour les médicaments qui ont été autorisés uniquement en vue de faire face à une situation de crise. Si la législation ne prévoyait aucune exception, le titulaire de l'autorisation serait alors contraint de produire et de mettre sur le marché certains médicaments en situation normale déjà, quand bien même le besoin ne se ferait pas sentir.

Cette exception concerne notamment les médicaments utilisés pour lutter contre les épidémies (de grippe) et les pandémies (aussi de manière préventive). Les dérogations s'appliquent également aux médicaments autorisés uniquement dans la prévention ou le traitement de maladies qui sont provoquées par des agents pathogènes utilisés à des fins terroristes (*bio-terror agents*). Cette disposition a également cours pour l'ensemble des médicaments fabriqués et autorisés par la pharmacie de l'armée. Ceux-ci ne peuvent être utilisés que dans le cadre du service sanitaire coordonné, c'est-à-dire exclusivement en cas de crise⁸.

Il serait d'autre part disproportionné d'introduire une disposition qui contraindrait les titulaires d'autorisation pour des médicaments destinés exclusivement à l'exportation, ou fabriqués sous licence obligatoire pour l'exportation vers un pays en voie de développement en vertu de l'art. 40d de la loi sur les brevets (LBI ; RS 232.14), à les mettre aussi sur le marché en Suisse. Ces médicaments ne sont pas nécessairement soumis à autorisation selon la loi sur les produits thérapeutiques. En Suisse, il existe cependant une quantité importante d'autorisations ordinaires pour des médicaments destinés exclusivement à l'exportation (env. 600, soit juste 10 % de l'ensemble des autorisations). Ce chiffre conséquent s'explique principalement par le fait que dans de nombreux pays (en premier lieu ceux dans lesquels le contrôle des médicaments est en cours de mise en place), l'autorisation dans le pays d'origine constitue la base de décision pour la mise sur le marché. En effet, les autorisations octroyées à l'étranger sont soit directement reconnues, soit constituent la base de décision pour délivrer la propre autorisation.

Si l'ordonnance ne prévoyait pas de telles exceptions, le titulaire de l'autorisation pourrait finalement renoncer à demander une autorisation et/ou à distribuer le médicament à l'étranger. Au vu de la faible (voire inexistante) demande en Suisse, la charge de travail (notamment l'emballage en trois langues et l'information sur le médicament) serait probablement trop lourde. La présente réglementation permettra d'éviter que la révocation d'une autorisation découlant de l'art. 16a, al. 1, LPTTh pour des médicaments d'importance servant à couvrir les besoins sanitaires, notamment des pays en voie de développement, n'empêche leur distribution à l'étranger.

Al. 6

Une autorisation est révoquée si le titulaire renonce définitivement à la mise sur le marché d'un médicament et si ce dernier n'est pas mis effectivement sur le marché dans les trois ans qui suivent l'octroi de l'autorisation en vertu de l'art. 16a, al. 1, LPTTh.

Le délai visé à l'art. 16a, al. 1, let. a, LPTTh commence à courir à la date d'octroi de l'autorisation si le titulaire a transmis une déclaration correspondante conformément à l'art. 8a, al. 1, OMéd. En l'absence de déclaration, on peut supposer que le médicament se trouve sur le marché, auquel cas le délai de trois ans n'entre pas en ligne de compte. Si une protection par brevet déjà existante fait obstacle à la mise en circulation d'un générique autorisé, le délai ne débute qu'à l'expiration de la validité du brevet. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation doit cependant prouver à l'institut qu'il ne peut pas mettre sa préparation sur le marché compte tenu de la législation sur les brevets. Pour ce qui est du délai visé à

⁸ Message concernant la révision de la loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Préparations hospitalières), FF 2007 2271.

l'art. 16a, al. 1, let. b, LPTh, il commence à courir le jour de la mise sur le marché du dernier lot par le titulaire de l'autorisation⁹.

Art. 44e

Cette disposition régleme la déclaration obligatoire pour la mise sur le marché de médicaments qui sont déjà autorisés au moment de l'entrée en vigueur de la *sunset clause*. Le titulaire de l'autorisation ne doit transmettre une déclaration à l'institut que si le médicament autorisé ne se trouve pas en circulation. Pour tous les autres médicaments déjà autorisés et non notifiés, on suppose qu'ils se trouvent déjà sur le marché. Ainsi, la charge de travail liée à la déclaration est aussi limitée au maximum.

3 Explications relatives aux modifications apportées aux ordonnances suite à l'adaptation de l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPTh concernant les médicaments dispensés d'autorisation

3.1 Contexte

Toujours dans le but de garantir l'approvisionnement du marché en médicaments, la 1^{re} étape de la révision de la LPTh a également débouché sur une extension des possibilités de fabrication hors autorisation. Cette extension vise à créer la base légale nécessaire pour l'approvisionnement en préparations de niche, notamment dans les hôpitaux. Le niveau de qualité à assurer reste toutefois élevé.

Les produits fabriqués hors autorisation ne remplissent pas nécessairement les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité généralement reconnus, et sont en priorité destinés à être utilisés en cas de pénurie d'approvisionnement, lorsqu'aucun produit de substitution autorisé n'est disponible. En effet, il convient de manière générale de privilégier les médicaments autorisés. Ce principe découle du devoir de diligence des spécialistes. Dans le droit sur les produits thérapeutiques, la possibilité de fabriquer des produits hors autorisation et de les remettre à la clientèle de son établissement n'est pas explicitement limitée à ce principe (comme par ex. pour les spécialités dites de comptoir), à l'exception de la formule hospitalière. D'un point de vue de santé publique, il est nécessaire de minimiser les risques en alliant une limitation des quantités à une garantie de la qualité, obtenue au moyen de critères correspondants. Les dispositions intègrent non seulement les risques plus élevés, mais permettent aussi une gestion flexible des pénuries de médicaments et la prise en compte des spécificités helvétiques en matière de formules dites de comptoir.

La réglementation proposée détaille ces points et permet un approvisionnement suffisant en préparations de niche, en particulier en médicaments destinés à une utilisation hospitalière. Les critères énoncés ci-avant concernant la quantité et la qualité de fabrication des médicaments dispensés d'autorisation visent à garantir une meilleure flexibilité, un plus haut

⁹ Message concernant la révision de la loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Préparations hospitalières), FF 2007 2271 ; cette disposition correspond à la pratique de l'Agence européenne des médicaments (EMA), cf. « QUESTIONS AND ANSWERS ON THE APPLICATION OF THE SO-CALLED 'SUNSET CLAUSE' TO CENTRALLY AUTHORISED MEDICINAL PRODUCTS » du 23 février 2006 (réf. : EMA/180079/2005).

degré de compétence et de responsabilité de la part de la Confédération, des cantons et des spécialistes, dans un souci de réduire les risques et d'améliorer la transparence.

La révision de l'ordonnance permettra aussi bien de simplifier la fabrication que les procédures d'importation, en vue notamment de garantir l'approvisionnement pour les soins hospitaliers.

3.2 Explications relatives aux différentes dispositions

Ordonnance sur les médicaments (OMéd)

Art. 1, let. h

L'objet de l'ordonnance est étendu aux dérogations au régime de l'autorisation (cf. art. 19a à 19c OMéd).

Art. 19b Restrictions quantitatives

En étendant la possibilité de fabriquer des médicaments dispensés d'autorisation (1^{re} étape de la révision de la LPT^h), le Parlement a habilité le Conseil fédéral, avec l'art. 9, al. 2^{ter}, LPT^h, à fixer des critères de quantité et de qualité pour ces médicaments.

La quantité maximale qu'un établissement peut fabriquer ou faire fabriquer est fixée dans l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMéd)¹⁰. Il est ainsi possible de préparer annuellement 1'000 emballages de médicaments prêts à être distribués, ou 30'000 doses journalières, en recourant à une formule officinale ou à une formule propre. Les limitations de quantité en vigueur ne peuvent pas être respectées dans les hôpitaux et ne tiennent compte d'aucun critère de qualité (p. ex., conservation). De plus, les aspects du processus de fabrication spécifiques à la production sont trop peu pris en considération. A l'avenir, la quantité totale qui peut être fabriquée chaque année ne devra plus être limitée. En effet, en restreignant l'ampleur du lot, en posant des exigences de qualité du médicament fabriqué et en s'alignant sur le besoin usuel de l'établissement, qui résulte finalement de la demande, la quantité qui peut être fabriquée se limite elle-même pour chaque établissement. D'autre part, la limitation de la remise à la propre clientèle est un critère essentiel déterminant la quantité totale qui sera fabriquée dans une pharmacie, une pharmacie d'hôpital ou une droguerie. L'autorisation obligatoire pour des médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h n'est plus nécessaire pour autant que les exigences définies ci-après soient respectées.

Al. 1

Selon l'art. 9, al. 2, let. a et c, LPT^h (formule magistrale et formule propre), la fabrication par année civile ne doit pas dépasser la quantité usuelle couvrant les besoins annuels de l'établissement. L'ampleur du lot ne doit pas dépasser 100 emballages prêts à être distribués, avec un maximum de 3'000 doses individuelles. Pour la forme galénique, un lot ne doit, p. ex., pas dépasser 100 emballages à 30 capsules ou 30 emballages à 100 capsules. Si une forme galénique, à l'instar des ampoules, contient de plus petites unités de conditionnement, comme des emballages à 5 ampoules, la fabrication ne doit pas dépasser 100 emballages à 5

¹⁰ OASMéd ; RS 812.212.23.

ampoules par lot. L'ampleur maximale du lot est limitée aussi bien par la taille de l'emballage que par les doses individuelles.

Pour les médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. b et c^{bis}, LPT_h (formule officinale et formule hospitalière), l'ampleur des lots ne doit pas dépasser 1'000 emballages, avec un maximum de 30'000 doses individuelles. La formule officinale est fabriquée conformément à un formularium reconnu par l'institut. En règle générale, on suppose que les prescriptions de fabrication, reconnues et contrôlées par les autorités, suffisent à garantir la qualité du produit fini.

A l'inverse, la qualité du produit fini pour la formule magistrale et pour la formule propre n'est pas garantie par des prescriptions de fabrication contrôlées par les autorités. Pour des raisons qualitatives, la quantité produite par lot est plus petite que pour la formule officinale.

Seuls les médicaments pour lesquels il est prouvé qu'aucun médicament substitutif ou équivalent n'est autorisé ou disponible peuvent être fabriqués selon la formule hospitalière. Comme les quantités requises dans les hôpitaux ne sont le plus souvent pas comparables à celles dont les pharmacies ou les drogueries ont besoin, l'ampleur du lot peut atteindre 1'000 emballages prêts à être distribués, avec un maximum de 30'000 doses individuelles.

Al. 2

Certaines formules galéniques nécessitent une infrastructure spécifique. Un établissement spécialisé dispose souvent de l'infrastructure nécessaire à la production et peut, ce faisant, garantir que la qualité du produit fini est meilleure que dans une pharmacie, droguerie ou pharmacie d'hôpital dont l'équipement est parfois rudimentaire. Une entreprise spécialisée qui produit sur mandat devrait normalement aussi pouvoir mettre en place un niveau de qualité élevé pour les médicaments dispensés d'autorisation. C'est pourquoi la fabrication à façon sera applicable à tous les « médicaments à formule » selon l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT_h. Parallèlement, il faut tenir compte du fait que la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit fini ne sont pas garanties, contrairement aux préparations autorisées, et que la responsabilité du médicament incombe en principe à la personne qui le remet.

Dans ce contexte, une limitation quantitative est aussi nécessaire pour la fabrication à façon. Pour celle-ci, l'ampleur du lot ne doit pas dépasser 5'000 emballages prêts à être distribués, avec un maximum de 150'000 doses individuelles. L'entreprise mandatée peut fabriquer par année un médicament dans des quantités ne dépassant pas la quantité usuelle couvrant le besoin annuel de l'établissement qui l'a mandatée. Pour des raisons qualitatives, la fabrication par lot peut comprendre plusieurs mandats dans une unité de production, pour autant que la limite soit respectée. Les al. 3 et 4 doivent être compris de manière cumulative pour la fabrication à façon.

Al. 3 et 4

La taille des emballages prêts à être distribués dépend des doses individuelles et est déterminée par la durée usuelle du traitement et le dosage. De plus, il faut tenir compte du fait que la durée de conservation du produit limite la quantité qui peut être stockée.

Art. 19c

La présente disposition n'exige pas que soient démontrées la sécurité et l'efficacité des médicaments fabriqués *ad hoc* et par lot. Ce faisant, comme critère minimal, il est nécessaire de limiter la fabrication à l'utilisation des principes actifs et des excipients connus qui ont déjà été autorisés une fois, ou le sont, pour une forme galénique ou une autre application. Le recours aux principes actifs et aux excipients connus est possible, indépendamment de l'indication autorisée, du dosage ou de la forme galénique, pour les médicaments dispensés d'autorisation. Seul importe le fait que le principe actif ait déjà été ou soit autorisé. Dans ce contexte, la limitation aux substances connues réduit le risque inhérent aux médicaments fabriqués selon l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h. En effet, les données concernant la sécurité et l'efficacité de ces substances se trouvent normalement déjà dans la littérature scientifique. Cette démarche ne prouve pas encore la sécurité et l'efficacité d'un médicament spécifique. Il faut tenir compte du risque du principe actif et de l'excipient utilisés ainsi que de l'influence des paramètres de qualité sur la sécurité et l'efficacité dans le cadre de la mise en place des devoirs de diligence et des critères qualitatifs.

Art. 19d Etiquetage

Outre l'obligation de documentation qui figure dans l'OAMéd, l'obligation d'étiquetage contribue de manière essentielle à la traçabilité et à l'identification de la préparation. Actuellement, il est difficile de reconstituer l'historique d'un médicament en cas de dommage, quand bien même la documentation concernant la fabrication est irréprochable. C'est pour cette raison que l'étiquetage doit être harmonisé au niveau suisse. Les médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h doivent être étiquetés de façon à éviter toute confusion et de manière lisible, tout en comportant les indications indispensables figurant aux let. a à e.

Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd)*Art. 2, let. l à o*

Les notions de fabrication *ad hoc* et de fabrication par lot sont aujourd'hui expliquées dans les règles des bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités. L'introduction de ces termes au niveau législatif requiert leur définition dans un acte formel. Les deux notions soulignent que la fabrication *ad hoc* et la fabrication par lot doivent être distinguées de la production industrielle en série, c.-à-d. de la production en série pour la mise en circulation sur le marché global. Une production industrielle en série et la mise en circulation de cette dernière sur le marché global ne sont pas comprises dans les dérogations au régime de l'autorisation. Les deux termes de fabrication *ad hoc* et de fabrication par lot sont utilisés exclusivement en lien avec la fabrication visée à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h. Les médicaments fabriqués selon l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h ne peuvent être remis qu'à la clientèle de l'établissement. Simultanément, l'introduction du terme de fabrication par lot et de sa définition permet la constitution de réserves de marchandises qui ne sont pas prêtes à l'emploi.

La définition de la clientèle de l'établissement garantit que le titulaire d'une autorisation cantonale de faire le commerce de détail selon l'art. 30 LPT^h est non seulement la personne responsable de la remise de médicaments dispensés d'autorisation mais qu'elle soigne

également le contact direct avec l'utilisateur du médicament. Un médicament dispensé d'autorisation n'est pas examiné par les autorités sur le plan de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité. En limitant l'acquisition au propre usage, il apparaît clairement qu'il s'agit du consommateur final et qu'un autre commerce de détail (pharmacie, droguerie), par exemple, n'est pas compris sous le terme de clientèle de l'établissement. La responsabilité professionnelle pour la libération (déblocage) du médicament et sa remise doit être assurée par la même personne. Pour la fabrication par lot, cela signifie que le mandant assume la responsabilité vis-à-vis du client pour la libération (déblocage) du médicament et sa remise. Le titulaire d'une autorisation de faire le commerce de détail au sens de l'art. 30 LPTh est responsable tant du produit que de sa remise.

Dans les commentaires, on tiendra compte de la situation particulière des hôpitaux¹¹.

La définition des principes actifs et des excipients pharmaceutiques connus s'inspire du droit actuel et est, en raison de l'importance liée aux médicaments dispensés d'autorisation, intégrée dans les définitions de terme. En font partie toutes les substances actives et inactives qui, du fait d'une autorisation délivrée par l'institut, peuvent ou pouvaient être mises sur le marché.

Art. 3, al. 1

Cette précision met en évidence le fait qu'il s'agit, dans le cas présent, d'une autorisation de l'institut (différente de l'autorisation cantonale de fabrication visée à l'art. 6).

Art. 6

Une autorisation cantonale de fabriquer des médicaments dispensés d'autorisation est en principe octroyée si les exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation sont remplies et qu'il existe un système approprié d'assurance de la qualité. Ces exigences figurent dans les règles des bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités et sont aujourd'hui déjà contraignantes. De par leur mise en lien explicite avec l'autorisation cantonale de fabrication, et de par leur mention dans l'annexe à une ordonnance fédérale, ces règles de bonnes pratiques de fabrication se voient attribuer le poids qui leur revient. Cela permet de garantir la qualité des processus servant à la fabrication des médicaments dispensés d'autorisation en vertu de l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPTh.

Même si la qualité des processus est assurée, la qualité, la sécurité et l'efficacité des différents médicaments de fabrication *ad hoc* et par lot ne sont pas examinées par les autorités. Il est donc nécessaire que la personne qui met le médicament sur le marché soit également directement responsable, vis-à-vis du client, de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament. Une responsabilité directe pour le produit et pour la remise au client en tant que consommateur final est fixée dans l'ordonnance et toute l'importance voulue est attribuée aux compétences professionnelles des spécialistes.

Art. 6a Déclarations aux cantons

L'amélioration permanente de la qualité des médicaments fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPTh, est du point de vue de la santé publique et de la protection de la santé de la population, un devoir commun incombant à l'institut, aux cantons et aux milieux

¹¹ identique à la réglementation actuelle dans l'art. 15, al. 2, OASMéd

spécialisés. Cela implique l'identification des produits fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}. L'introduction d'une déclaration obligatoire allégera considérablement, d'une part, l'identification des produits pour lesquels une amélioration permanente de la qualité est indiquée et l'exécution de la disposition, d'autre part. L'autorité cantonale compétente doit vérifier si les exigences pour la fabrication des médicaments non autorisés sont satisfaites et - si nécessaire - prendre les mesures qui s'imposent. La déclaration obligatoire concerne les pharmacies d'hôpital, les officines publiques et les drogueries ainsi que les fabricants à façon qui fabriquent des médicaments conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h. Les fabricants dans le domaine vétérinaire sont soumis à déclaration pour la fabrication des prémélanges pour aliments médicamenteux mais non en ce qui concerne la fabrication d'aliments médicamenteux avec de tels pré mélanges.

Art. 6b Contenu des déclarations

Les déclarations comportent les critères requis permettant d'exécuter la disposition en ce qui concerne la traçabilité et l'identification des produits ainsi que d'éventuels risques. A cet effet, il est nécessaire que la déclaration, outre les indications relatives au médicament (dénomination du médicament, composition, forme galénique, numéro de lots), comporte également des indications concernant la quantité par lot, la quantité globale annuelle, le fabricant, le mandant et les motifs de la fabrication.

Art. 6c Publication

L'amélioration permanente de la qualité des médicaments fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h est du point de vue de la santé publique et de la protection de la santé de la population, comme mentionné plus haut, un devoir commun incombant à l'institut, aux cantons et aux milieux spécialisés. Il est donc nécessaire de recenser, au niveau national, les médicaments fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}.

Les cantons établissent et publient une liste cantonale des médicaments déclarés conformément à l'art. 6a et veillent à ce que soit effectué un recensement national des médicaments fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}. Ce recensement comprend également les médicaments fabriqués à façon par lot. Les cantons veillent à ce qu'un inventaire des médicaments fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis} soit publié.

Les cantons ont la possibilité d'évaluer les exigences pharmaceutiques sur la base de données statistiques et d'en faire part à l'institut. En vertu de l'art. 52 LPT^h, l'institut est responsable de la pharmacopée et de son actualisation.

Art. 36, al. 3, let. d et al. 3^{bis}

Il faut adapter la réglementation de l'art. 36, al. 3, OAMéd, suivant laquelle il est possible d'importer des médicaments non autorisés, à certaines conditions et sans autorisation de l'institut. La réglementation actuelle de l'OAMéd demande, pour qu'il y ait importation, qu'aucun médicament substitutif ne soit autorisé en Suisse ou qu'un changement de médication ne soit pas approprié. Ne fait l'objet d'aucune réglementation actuellement, le cas selon lequel un médicament alternatif substitutif est certes autorisé mais pas disponible sur le marché. La let. d permet de pallier cette lacune

L'al. 3^{bis} crée une réglementation d'importation simplifiée pour les hôpitaux. Ils ne sont pas soumis à la réglementation suivant laquelle les médicaments importés doivent être destinés à des patients bien définis ou pour des situations d'urgence.

Annexe 1a

L'intégration, dans l'annexe, des règles des bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités permet au département de procéder à des adaptations futures en fonction de l'état de la science et de la technique (voir art. 47, al. 1, OAMéd).

Ordonnance sur la pharmacopée (OPha)

Art. 2a

La possibilité de fabrication étant étendue, des mesures permettant d'assurer la qualité pharmaceutique doivent être prises de toute urgence. La mise sur le marché de médicaments et d'adjuvants pharmaceutiques se base principalement sur les exigences de la pharmacopée nationale (pharmacopée helvétique) ainsi que sur celles de la pharmacopée européenne. Les monographies des substances de la pharmacopée assurent la qualité pharmaceutique des précurseurs tandis que les monographies des préparations sont consultées par les spécialistes pour assurer la qualité pharmaceutique des médicaments, notamment de ceux dont la fabrication n'est pas soumise à autorisation. Plus ces monographies sont évaluées et validées, plus il est probable que les médicaments fabriqués sans autorisation qui se trouvent sur le marché présenteront, du point de vue de la qualité du moins, des risques moindres pour la santé de la population.

Les cantons identifient les exigences de la pratique pharmaceutique sur la base des déclarations selon l'art. 6a OASMéd et les transmettent à l'institut. On entend par « exigences de la pratique pharmaceutique » la nécessité d'améliorer la qualité de certains produits fabriqués sans autorisation. Cette amélioration peut être obtenue par l'élaboration de monographies des préparations, qui trouvent leur place dans la Pharmacopée helvétique.

Responsable de la pharmacopée, l'institut peut, notamment lors de l'élaboration et de l'actualisation permanente de la Pharmacopée helvétique, mettre en œuvre les déclarations relatives aux exigences pharmaceutiques.

4 Commentaires concernant les modifications relatives aux simplifications en matière de langue et d'étiquetage

4.1 Contexte

Afin d'assurer l'approvisionnement dans le secteur stationnaire, il faut simplifier les prescriptions linguistiques en matière d'étiquetage et d'information sur les médicaments.

4.2 Commentaires relatifs aux différents articles

Ordonnance sur les médicaments (OMéd)

Art. 14, al. 5 et 6

Il faut simplifier de manière significative les exigences relatives à la langue dans laquelle doivent être rédigées les indications figurant sur les récipients, les emballages, l'information professionnelle sur le médicament et la notice pour les patients lors de l'autorisation de produits destinés au secteur hospitalier. Désormais, une seule langue officielle ou l'anglais suffira. Les exigences seront ainsi les mêmes que pour les dispositifs médicaux¹².

Cette simplification se justifie par le fait que les médicaments destinés aux personnes hospitalisées sont généralement préparés par la pharmacie de l'hôpital et administrés par le personnel soignant dans les services.

5 Commentaires concernant les modifications relatives à la prise en compte des autorisations de mise sur le marché à l'étranger

5.1 Contexte

Une adjonction dans l'OMéd permettra de concrétiser l'art. 13 LPTh et d'assurer une mise en œuvre efficiente et transparente de la procédure simplifiée pour les produits déjà autorisés à l'étranger suivant des prescriptions équivalentes. A cet effet, il s'agira de déterminer, à l'aide de critères clairs, pour quels médicaments déjà autorisés à l'étranger l'expertise scientifique peut être réduite ou supprimée, sous réserve qu'un dossier complet soit présenté. Il faut également continuer de simplifier les procédures d'homologation pour les préparations OTC (préparations en vente sans ordonnance) déjà admises à l'étranger selon des prescriptions équivalentes.

Le 11 novembre 2008, l'institut a édicté des instructions concernant l'exécution de l'art. 13 LPTh et les applique depuis le 1^{er} décembre 2008¹³. Il est possible que ces instructions doivent être adaptées en fonction de la réglementation à adopter à l'issue de la procédure législative par le Conseil fédéral. Lors de la finalisation de cette réglementation, il faudra également tenir compte des expériences faites sur la base des instructions mentionnées.

5.2 Commentaires relatifs aux différents articles

Ordonnance sur les médicaments (OMéd)

Art. 5a

L'institut vérifie systématiquement si les conditions permettant de ne pas effectuer une expertise indépendante d'une demande d'autorisation sont satisfaites ou dans quelle mesure, au cas par cas, une réduction du travail d'expertise est du moins compatible avec la sécurité des médicaments.

¹² Art. 7 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les dispositifs médicaux, ODim, RS 812.213

¹³ Instructions Exécution de l'art. 13 LPTh, http://www.swissmedic.ch/html/content/Prozesse/ZL000_00_001f_VV.pdf

Afin que les autorisations délivrées à l'étranger puissent être prises en considération, les exigences mentionnées à l'al. 1 (let. a à e) doivent être satisfaites. Cela implique notamment que le dossier remis à l'institut soit identique à celui remis à l'étranger.

Si les exigences visées à l'al. 1 sont satisfaites, l'institut renonce à une expertise scientifique indépendante pour les :

- autorisations délivrées par l'Agence européenne des médicaments (EMA ; procédure centralisée) ;
- autorisations délivrées dans le cadre d'une procédure décentralisée (*Decentralised Procedure, DCP*) ou dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle (*Mutual Recognition Procedure, MRP*) si le médicament a été autorisé dans quatre Etats membres de la CE ou plus, et qu'aucun de ceux-ci ne s'est prononcé contre l'autorisation.

Dans tous les autres cas, le travail d'expertise de l'institut est réduit.

Si l'institut a refusé auparavant l'autorisation de mise sur le marché pour un médicament équivalent provenant du même groupe de substances, ou si une demande a été retirée, l'art. 13 LPT_h ne s'applique pas.

Pour pouvoir faire usage de la présente réglementation, les milieux concernés doivent connaître les pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent. Raison pour laquelle l'institut publie une liste des pays en question¹⁴. Cette liste comprend les pays pratiquant une procédure d'homologation équivalente.

L'institut publie en outre une liste des médicaments et procédés autorisés conformément à l'art. 13 LPT_h.

Il actualise en permanence les deux listes mentionnées.

6 Eurocompatibilité

Les réglementations concernant l'**application de la sunset clause** correspondent à celles de la CE et de ses Etats membres (voir ch. 2).

Concernant les **dispositions d'exécution relatives aux médicaments dispensés d'autorisation** (ch. 3), il peut être ici largement fait référence aux dispositions correspondantes figurant dans le message relatif à la révision LPT_h, 1^{re} étape

Il faut ici notamment renvoyer à la réglementation de la CE qui permet à ses membres, « en vue de répondre à des besoins spéciaux », de prévoir des exceptions au régime de l'autorisation communautaire dans la mesure où l'administration du médicament concerné a lieu sous la responsabilité personnelle directe du professionnel de santé agréé.¹⁶

Les Etats membres ont exploité cette possibilité de différentes manières. Il existe un grand

¹⁴ Pour le moment, les pays ci-après sont acceptés par l'institut comme des pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent (Voir Instructions Exécution de l'art. 13 LPT_h du 11 novembre 2008) Australie, Etats membres de l'AELE, UE (EMA et Etats membres), Japon, Canada, Singapour et les Etats Unis.

¹⁵ Message concernant la révision de la LPT_h, 1^{re} partie, FF 2006 2264s.

¹⁶ Voir art. 4, par. 1, de la directive 2004/27/CE, du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 136 du 30.04.2004, p. 34).

nombre de réglementations spécifiques à la garantie de l'approvisionnement en médicaments, dans les hôpitaux notamment, mais celles-ci ne sont pas harmonisées. Les réglementations proposées présentement sont comparables aux dispositions des Etats membres de la CE.

Il faut en outre relever que le problème des ruptures d'approvisionnement n'a pas la même ampleur dans la CE qu'en Suisse. Le marché européen étant bien plus étendu, la probabilité d'une rupture d'approvisionnement y est nettement moins grande qu'en Suisse.

L'art. 63 de la directive 2001/83/CE¹⁷ prévoit que l'étiquetage et les notices doivent être rédigées dans la ou les langues officielles de l'Etat membre ayant procédé à la mise sur le marché. Les Etats membres peuvent, par exemple, déroger à ce principe pour les médicaments qui ne sont pas remis directement aux patients¹⁸. Les **simplifications en matière de langue et d'étiquetage** proposées présentement (ch. 4) correspondent ainsi aux dispositions de la CE:

Il convient enfin de préciser que la Suisse ne s'est pas engagée à reprendre le droit communautaire dans le domaine visé par le présent projet (exécution autonome).

7 Conséquences économiques

Le droit actuellement en vigueur dans le domaine des médicaments n'est adapté que de manière limitée au domaine des produits de niche. En principe, la même protection doit s'appliquer aux patients indépendamment du lieu de fabrication des médicaments. Ceux qui, aujourd'hui p. ex., sont fabriqués dans une pharmacie d'hôpital pour les besoins de cet établissement sont généralement soumis à une procédure d'autorisation simplifiée. La réglementation d'exception actuellement en vigueur permet certes la fabrication de médicaments sans une autorisation nationale des autorités, mais elle est trop restrictive et ne se prête donc pas suffisamment à la production des hôpitaux notamment. Des problèmes surgissent dans l'approvisionnement avec des produits de niche et dans celui de certains groupes de population (p. ex., enfants). Le présent projet élargit les possibilités d'approvisionnement dans les cas difficiles, notamment dans les hôpitaux.

Parallèlement, le principe selon lequel tous les patients ont droit à la même protection, indépendamment du lieu de fabrication des médicaments, doit être actionné de manière appropriée grâce à des mesures visant la transparence et l'amélioration de la qualité ainsi que des responsabilités clairement définies. Les coûts de médicaments fabriqués sous le régime d'une exemption d'autorisation sont généralement plus faibles que ceux des médicaments soumis à autorisation. L'investissement pour l'assurance de qualité dans certains établissements en vue de satisfaire le principe de la protection des patients est, par contre, plus élevé. Finalement, une augmentation des coûts est justifiée du fait de la protection de la santé et des faibles coûts pour les médicaments dans le domaine des produits de niche. Aujourd'hui comme avant, les médicaments qui peuvent être fabriqués légalement sous un régime d'exemption d'autorisation ne sont pas mis en circulation sur le marché global, leur remise étant limitée à la clientèle d'une pharmacie d'hôpital, d'une pharmacie ou d'une droguerie. On ne peut donc présumer qu'il en résulte une extension des quantités qui, finalement, abaisserait globalement les coûts des médicaments dans le secteur de la santé. A l'avenir, une meilleure transparence, des responsabilités clairement définies et des mesures d'amélioration

¹⁷ Directive 2001/83/CE, du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67)

¹⁸ Art. 63, al. 3, de la directive 2004/27/CE, du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 136 du 30.04.2004, p. 34).

de la qualité permettront de chiffrer les coûts effectivement causés par les exceptions à l'autorisation. Il sera également possible d'instaurer, dans ce domaine également, la pharmacovigilance exigée par la loi (saisie et classement de déclarations sur les effets indésirables).