

Fabrication et mise sur le marché de médicaments à formule

Document valable à partir du : **19.01.2021**

Numéro du document : **I-SMI.TI.24f** **Version 1.0**

Classification : **Publique**

Remplace le document : -- du: --

Documents SMI supérieurs : --

Documents QMI référencés : **I-SMI.TI.10**

Approbation

Date :	Signature :
Auteur : <u>11.12.2020</u>	<u>Rosmarie Neeser</u>
Vérification technique : <u>13.01.2021</u>	<u>Federico Cimini</u>
Vérification formelle (Libération VS-QMI) : <u>19.01.2021</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>

Index

1	Objectifs et champ d'application.....	3
2	Principes de base	3
3	Définitions et abréviations	4
4	Types de médicaments à formule	4
4.1	Formule magistrale (art. 9, al. 2, let. a LPTb)	4
4.2	Formule officinale (art. 9, al. 2, let. b LPTb).....	4
4.3	Médicaments fabriqués d'après une formule propre à l'établissement (art. 9, al. 2, let. c LPTb).....	4

4.4	Formule hospitalière (art. 9, al. 2, let. c ^{bis} LPT ^h).....	5
5	Exigences d'autorisation pour la fabrication	5
5.1	Fabrication de médicaments à formule en son sein par une entreprise disposant d'un droit de remise	5
5.2	Fabrication de médicaments à formule en tant que fabricant à façon.....	5
5.3	Utilisation de produits intermédiaires et en vrac pour les médicaments à formule	6
5.4	Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant	6
5.5	Fabrication à façon de médicaments à formule dans un pays étranger.....	7
6	Distribution de médicaments à formule	7
7	La publicité pour les médicaments à formule est-elle autorisée ?.....	8
8	Vue d'ensemble des autorisations d'exploitation en lien avec les médicaments à formule.....	8
9	Modifications apportées à la version précédente.....	9
10	Annexes.....	9

1 Objectifs et champ d'application

Préambule

Les médicaments prêts à l'emploi sont par principe soumis à l'obligation d'autorisation. Les médicaments à formule sont des médicaments dispensés d'autorisation, fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis} LPT^h.

Objectif

La présente interprétation technique a pour objectif de préciser les exigences et conditions en matière de fabrication et de mise sur le marché de médicaments à formule définies dans la LPT^h et les ordonnances associées et d'expliquer leur mise en œuvre pratique.

Champ d'application

La directive s'adresse aux services régionaux d'inspection et vise à garantir une pratique d'inspection uniforme en Suisse conformément à l'art. 63 OAMéd. Elle sert de base technique pour les inspections menées par les services régionaux d'inspection et Swissmedic selon le droit des produits thérapeutiques.

2 Principes de base

Les médicaments à formule sont des médicaments dispensés d'autorisation, fabriqués conformément à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis} LPT^h. Les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être respectées lors de la prescription et de la remise de médicaments à formule. Par ailleurs, les dispositions relatives aux bonnes pratiques de vigilance, notamment les obligations de déclarer au sens des art. 59 LPT^h et 61 ss OMéd, s'appliquent également aux médicaments à formule.

En vertu de l'art. 9, al. 2 LPT^h, il est de la compétence du Conseil fédéral de fixer par ordonnance les critères auxquels doivent répondre les médicaments soumis à autorisation et ceux dispensés d'autorisation. Cette distinction doit se fonder sur des critères qualitatifs et quantitatifs. Le Conseil fédéral a édicté des dispositions d'exécution correspondantes pour les médicaments non soumis à autorisation aux art. 35 OMéd (Restrictions à la remise), 36 OMéd (Restrictions quantitatives), 38 OMéd (Produits radiopharmaceutiques) et 39 OMéd (Textes et données devant figurer sur les récipients et le matériel d'emballage). Enfin, l'art. 14 OMédV régit la remise de médicaments à formule destinés aux animaux de rente.

Les bases juridiques pour les médicaments à formule sont présentées dans les documents suivants :

- art. 9 LPT^h
- annexe 2 OAMéd : règles de bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités
- annexe 3 OAMéd : évaluation du risque lors de la fabrication des médicaments visés à l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis}, LPT^h
- art. 35 OMéd
- art. 36 OMéd
- art. 38 OMéd
- art. 14 OMédV (médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a à c^{bis} LPT^h)
- ARM avec les autorités partenaires
- Prise de position de l'Association des pharmaciens cantonaux « Anerkannte Fachliteratur zur Herstellung von Arzneimitteln nach Eigener Formel » (littérature reconnue pour la fabrication

de médicaments d'après une formule propre à l'établissement) et annexe de mise à jour 2020 (disponible en allemand uniquement)

3 Définitions et abréviations

ARM	Accord de reconnaissance mutuelle avec les autorités partenaires, voir : https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/collaboration-internationale/collaboration-bilaterale-avec-des-autorites-partenaires/accords-de-reconnaissance-mutuelle.html
BPF de médicaments en petites quantités	Règles de bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités, Ph. Helv., chapitre 20 (texte réglementaire) et 21 (explications)
IPT-OPha	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques concernant l'édition de la pharmacopée et la reconnaissance d'autres pharmacopées (RS 812.214.11)
LPT _h	Loi sur les produits thérapeutiques (RS 812.21)
OAMéd	Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (RS 812.212.1)
OMéd	Ordonnance sur les médicaments (RS 812.212.21)
OMédV	Ordonnance sur les médicaments vétérinaires (RS 812.212.27)
OPuM	Ordonnance sur la publicité pour les médicaments (RS 812.812.5)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Pharmacopée européenne)
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica (Pharmacopée suisse)

4 Types de médicaments à formule

4.1 Formule magistrale (art. 9, al. 2, let. a LPT_h)

Les médicaments selon une formule magistrale (art. 9, al. 2, let. a LPT_h) sont fabriqués sur la base d'une ordonnance de médecine humaine ou vétérinaire. La fabrication doit intervenir dans une officine publique ou une pharmacie d'hôpital habilitée dans ce cadre conformément à l'art. 7a LPT_h. D'autres entreprises sont habilitées à fabriquer des médicaments à façon pour le compte d'officines et de pharmacies d'hôpital dès lors qu'elles disposent d'une autorisation de fabrication accordée par Swissmedic. Le chiffre 8 donne une vue d'ensemble des autorisations d'exploitation nécessaires.

4.2 Formule officinale (art. 9, al. 2, let. b LPT_h)

La fabrication selon une formule officinale (art. 9, al. 2, let. b LPT_h) est réalisée selon une monographie de préparations spéciale publiée dans l'édition en vigueur de la Pharmacopée (c.-à-d. Ph. Eur. et Ph. Helv.) ou dans une autre pharmacopée reconnue par Swissmedic (cf. annexe de l'IPT-OPha). La loi confère en outre à Swissmedic la compétence de reconnaître aussi des formulaires pharmaceutiques édictés par des particuliers. Mais à ce jour, Swissmedic n'a encore jamais reçu de telle demande et n'a donc pas pu en reconnaître.

4.3 Médicaments fabriqués d'après une formule propre à l'établissement (art. 9, al. 2, let. c LPT_h)

Les médicaments fabriqués d'après une formule propre à l'établissement ne peuvent être que des médicaments non soumis à ordonnance, qui sont fabriqués au sein de l'établissement,

d'après une formule qui lui appartient ou qui est publiée dans la littérature spécialisée. La fabrication des médicaments d'après une formule propre à l'établissement intervient ad hoc ou par lot. Ils peuvent être remis au client par les personnes répertoriées à l'art. 25 LPT^h titulaires d'une autorisation de remise. Outre le droit fédéral, il convient de respecter toutefois également le droit cantonal. C'est pourquoi il est vivement recommandé aux entreprises de toujours prendre contact avec les autorités sanitaires cantonales compétentes (pharmacien cantonal ou contrôle des produits thérapeutiques) avant toute mise sur le marché et de se renseigner sur les éventuelles règles complémentaires. La [prise de position de l'Association des pharmaciens cantonaux « Anerkannte Fachliteratur zur Herstellung von Arzneimitteln nach Eigener Formel »](#) du 25 octobre 2017 et l'[annexe positive 2020](#) (disponibles en allemand uniquement) donnent des informations complémentaires sur les formules reconnues.

4.4 Formule hospitalière (art. 9, al. 2, let. c^{bis} LPT^h)

Pour les médicaments à formule fabriqués selon l'art. 9, al. 2, let. c^{bis} LPT^h, le législateur a créé le terme « formule hospitalière » (cf. art. 39, al. 1, let. d OMéd). Sur cette base ne peuvent être fabriqués (dans une pharmacie d'hôpital) que des médicaments par lot pour lesquels il est prouvé qu'aucun médicament de substitution et équivalent n'est autorisé ou disponible en Suisse. L'hôpital doit dresser une liste de tous les médicaments qu'il fabrique sur la base d'une « formule hospitalière » (« liste hospitalière ») et vérifier régulièrement la légitimité de leur fabrication, en particulier si aucun médicament comparable n'est autorisé en Suisse. Aucune restriction quantitative n'est prévue pour la fabrication de médicaments selon une « formule hospitalière ».

5 Exigences d'autorisation pour la fabrication

5.1 Fabrication de médicaments à formule en son sein par une entreprise disposant d'un droit de remise

La fabrication de médicaments à formule exige par principe une autorisation de fabrication cantonale. Les requérants et les titulaires d'une autorisation de fabrication cantonale doivent cependant évaluer le risque sur la base des prescriptions détaillées à l'annexe 3 OAMéd. Selon le résultat de cette évaluation du risque, ils auront besoin d'une autorisation de fabrication de Swissmedic plutôt que cantonale (art. 8 OAMéd). Quelle que soit l'autorité d'octroi de l'autorisation, la fabrication de médicaments à formule doit respecter les « BPF de médicaments en petites quantités », qu'il s'agisse d'une fabrication ad hoc ou par lot. Par ailleurs, les restrictions quantitatives fixées par l'art. 36 OMéd doivent être respectées.

5.2 Fabrication de médicaments à formule en tant que fabricant à façon

Comme le prévoit l'art. 9, al. 2^{bis} LPT^h, un établissement titulaire d'une autorisation de fabriquer en son sein des médicaments à formule peut charger un autre établissement de cette fabrication, pour autant que ce dernier soit lui aussi titulaire d'une autorisation de fabriquer des médicaments à formule (cf. point 8). Si le fabricant à façon mandaté n'est pas lui-même autorisé à remettre des médicaments, il doit être titulaire d'une autorisation de fabriquer délivrée par Swissmedic. La délégation d'un mandat de fabrication à façon (sous-traitance) est possible pour autant que le mandant initial y consente, que les modalités de cette sous-traitance soient définies dans un contrat et que le sous-traitant soit titulaire de l'autorisation d'exploitation requise. Qu'il s'agisse d'une fabrication à façon directe ou en sous-traitance, tous les établissements impliqués doivent respecter les exigences fixées au chapitre 20.1.7 des « BPF de médicaments en petites quantités ».

Une entreprise doit être en mesure de libérer les produits dont elle a confié la fabrication (chapitre 20.1.7.3 des « BPF de médicaments en petites quantités »). En conséquence, tous les mandants doivent disposer d'un droit de remise et être titulaires d'une autorisation de fabriquer des

médicaments à formule. Ainsi, les médecins et les vétérinaires ne peuvent par exemple pas mandater un fabricant à façon en vue de la fabrication de médicaments à formule. Par année civile, une entreprise disposant d'un droit de remise ne peut faire fabriquer à façon plus que la quantité maximale fixée à l'art. 36 OMéd pour ce type de médicaments. Si plusieurs mandants confient des mandats de fabrication pour le même médicament à formule, la quantité produite par le fabricant à façon ne peut pas dépasser la somme des quantités maximales applicables aux mandants et définies à l'art. 36 OMéd. Il est recommandé de toujours mentionner dans le contrat de fabrication à façon la quantité annuelle autorisée pour le mandant, quel que soit le volume du mandat de fabrication. Il est en outre de la responsabilité du mandant de veiller à ce que la quantité produite pour lui ne dépasse pas celle autorisée. Il est interdit au fabricant à façon de produire une quantité supérieure à celle inscrite dans le contrat de fabrication ou l'ensemble des contrats et de vendre ensuite l'excédent de médicaments à formule dans le cadre d'un nouveau contrat de fabrication conclu avec un autre mandant.

La livraison au mandant d'un médicament à formule fabriqué à façon en vertu de l'art. 4, al. 1, let. c LPTh ne relève pas de la distribution, mais constitue une étape de la fabrication et est à ce titre soumise à l'autorisation de fabrication. En conséquence, un fabricant à façon peut livrer des médicaments à formule au mandant sans devoir demander pour ce faire une autorisation de commerce de gros.

5.3 Utilisation de produits intermédiaires et en vrac pour les médicaments à formule

Les entreprises titulaires d'une autorisation de fabrication de médicaments (entreprises industrielles avec autorisation Swissmedic ou entreprises avec autorisation cantonale) peuvent aussi fabriquer des produits intermédiaires et du vrac. Par produits intermédiaires, on entend les médicaments qui doivent encore subir des étapes de fabrication importantes, telle que la formulation galénique, pour devenir des médicaments à formule prêts à être remis. Si le produit intermédiaire a atteint un degré de fabrication tel que seules des étapes de transvasement ou d'emballage doivent encore être effectuées pour que le médicament soit prêt à être remis, il s'agit d'un médicament non prêt à l'emploi, en vrac (produit en vrac). Les dispositions légales permettant une fabrication dispensée d'autorisation de médicaments à formule ont pour objectif de favoriser la prise en charge médicamenteuse. En parallèle, il convient cependant d'éviter tout contournement de l'obligation fondamentale d'autorisation de médicaments (cf. art. 9, al. 1 LPTh). Les produits intermédiaires et en vrac peuvent donc uniquement être utilisés pour la fabrication de médicaments à formule si la fabrication intervient dans le cadre d'un mandat à façon pour un médicament à formule donné. Les restrictions quantitatives qui s'appliquent ici sont les mêmes que celles qui valent pour les médicaments à formule prêts à l'emploi. L'utilisation de produits intermédiaires ou en vrac fabriqués hors d'un mandat à façon aurait en revanche pour conséquence que les médicaments ainsi réalisés ne correspondraient plus à la définition d'un médicament à formule. Leur utilisation n'est par conséquent pas licite pour la fabrication de médicaments à formule. Il est interdit d'utiliser une portion d'un produit intermédiaire pour fabriquer un médicament autorisé (Intermedate), qui servira ensuite à fabriquer des médicaments à formule par la même entreprise.

5.4 Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant

Les fournisseurs de matières premières pour la fabrication de médicaments à formule permettent de garantir l'identité des matières premières, dans la mesure où ils disposent du module de Swissmedic pour cette activité soumise à autorisation (cf. « Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant », ch. 20.1.6.4, al. 3 de la Ph. Helv. et l'interprétation technique « Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant : exigences à remplir », I-SMI.TI.10). Une identité garantie des matières premières permet à un fabricant de médicaments à formule de renoncer à une vérification de l'identité. Étant donné que la garantie de l'identité

porte sur les matières premières, c'est-à-dire sur les principes actifs et les excipients, une garantie de l'identité des produits intermédiaires n'est pas autorisée.

5.5 Fabrication à façon de médicaments à formule dans un pays étranger

Les titulaires d'une autorisation de fabriquer des médicaments à formule sont autorisés, sous certaines conditions, à sous-traiter la fabrication desdits produits à des tiers situés à l'étranger. L'importation de produits non encore libérés (y compris les produits intermédiaires et en vrac) ne nécessite dans ce contexte pas d'autorisation d'exploitation pour l'importation, car l'importation de la marchandise a simplement valeur de restitution au mandant dans le cadre du mandat de fabrication à façon (art. 4, al. 1, let. c LPT^h).

La fabrication à façon de médicaments à formule peut uniquement être confiée à une entreprise située à l'étranger si le fabricant à façon est en mesure de présenter un certificat de BPF octroyé par une entité reconnue dans le cadre d'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) conclu avec la Suisse dans le domaine des BPF. Le certificat doit indiquer qu'il est également valable pour le domaine et le site sur lequel intervient la fabrication à façon du médicament à formule en question.

Mais cet ARM relatif aux BPF ne garantit qu'un standard minimum et ne contient aucune obligation quant au respect des « BPF de médicaments en petites quantités », sur lesquelles doit s'appuyer la fabrication de médicaments à formule. L'annexe 3 OAMéd n'étant applicable qu'aux entreprises habilitées à fabriquer sises en Suisse, un accord contractuel signé entre le mandant et le mandataire doit garantir leur respect. Le mandataire doit s'engager par contrat à respecter les « BPF de médicaments en petites quantités ». Par ailleurs, en vertu du point 20.1.7.3, al. 2 de la Ph. Helv., c'est au mandant d'effectuer la libération d'un médicament fabriqué à façon. Ce faisant, il assume la responsabilité de la conformité des médicaments à libérer, ce qui inclut la responsabilité de la fabrication conforme aux exigences des « BPF de médicaments en petites quantités ».

Pour s'assurer que les dispositions contractuelles sont respectées et que les médicaments à formule sont également fabriqués selon les « BPF de médicaments en petites quantités » à l'étranger, il est habituellement nécessaire que le mandant effectue un audit sur site.

6 Distribution de médicaments à formule

La distribution de médicaments à formule au sens de l'art. 4, al. 1, let. e LPT^h (y c. offre et publicité) n'est pas autorisée. La législation impose ainsi que ces préparations soient fabriquées et remises uniquement sur prescription médicale (médicaments au sens de l'art. 9, al. 2, let. a LPT^h) ou qu'elles soient « destinées à être remises aux clients de l'établissement » (médicaments au sens de l'art. 9, al. 2, let. b à c^{bis} LPT^h) pour être dispensées de l'obligation d'autorisation prévue par la législation sur les produits thérapeutiques.

Avant sa distribution, la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament non soumis à autorisation ne font en général pas l'objet de vérifications par les autorités compétentes, c'est pourquoi il est particulièrement important que l'entreprise respecte les devoirs de diligence (art. 3 LPT^h) et les principes de la prescription, de la remise et de l'utilisation (art. 26 LPT^h) lors de la remise et entretienne un contact étroit avec l'utilisateur du médicament à formule. De telles conditions lui permettent de veiller à ce que le médicament à formule fabriqué affiche la qualité requise dans le cadre de la libération.

7 La publicité pour les médicaments à formule est-elle autorisée ?

Eu égard à la restriction de fabrication et de remise des médicaments à formule à la clientèle propre à l'établissement, les actions publicitaires doivent être limitées au local de l'établissement, c.-à-d. au « point de vente », et être destinées à un groupe non ciblé de destinataires. Toute mesure publicitaire qui sortirait de ce cadre étroit (p. ex. envoi de brochures publicitaires, publicité dans le cadre d'une newsletter électronique régulière) n'est donc licite que si elle s'adresse à un groupe de destinataires déterminé. La publication d'informations sur l'offre de médicaments à formule au sens de l'art. 9, al. 2, let. b et c LPTh (formule officinale et formules propres à un établissement ou publiées dans la littérature spécialisée) sur un site Internet accessible publiquement (p. ex. le site d'une pharmacie) ou par d'autres canaux d'information est admise dans le respect des conditions détaillées ci-après. L'information doit se limiter à une simple liste prenant la forme d'un catalogue au sens de l'art. 1, al. 2, let. a à c OPuM, à savoir que seule est autorisée une liste d'assortiment mentionnant le nom du produit, la taille d'emballage et le prix (cf. à ce sujet www.swissmedic.ch, rubrique « Médicaments à usage humain → Surveillance du marché → Publicité pour les médicaments → FAQ »).

Pour les médicaments à formule au sens de l'art. 9, al. 2, let. a et c^{bis} LPTh (formules magistrale et hospitalière), le grand public peut uniquement être informé de façon générale que de tels mandats de fabrication sont possibles.

L'art. 16, al. 1 OPuM exige que les données figurant dans la publicité destinée au public soient conformes à l'information sur le médicament. En l'absence d'autorisation, les médicaments à formule ne disposent pas d'information approuvée. La publicité est donc autorisée uniquement dans la mesure où elle s'en tient aux textes figurant sur l'emballage externe des médicaments non soumis à autorisation, tout en respectant les autres dispositions de l'OPuM. Un fabricant à façon ne peut par conséquent pas faire de publicité pour les médicaments à formule. La publicité ne peut donc porter que sur sa capacité à fabriquer à façon certaines catégories de produits. Il est par conséquent interdit aux fabricants à façon de démarcher des clients (disposant d'un droit de remise) potentiels avec des listes concrètes de produits accompagnées de tarifs de fabrication à façon et de publier ces listes de produits sur leur site Internet.

8 Vue d'ensemble des autorisations d'exploitation en lien avec les médicaments à formule

Activité	Autorité compétente
Fabrication de médicaments à formule en son sein par une entreprise disposant d'un droit de remise	Selon le résultat de l'évaluation du risque en vertu de l'annexe 3 OAMéd, les cantons ou Swissmedic
Fabrication à façon de médicaments à formule et de leurs produits intermédiaires et en vrac par une entreprise disposant d'un droit de remise	Selon le résultat de l'évaluation du risque en vertu de l'annexe 3 OAMéd, les cantons ou Swissmedic
Fabrication à façon de médicaments à formule et de leurs produits intermédiaires et en vrac par une entreprise ne disposant pas d'un droit de remise	Swissmedic
Fabrication à façon de médicaments à formule (et de leurs produits intermédiaires et en vrac) dans un pays étranger	Autorités reconnues par la Suisse dans le cadre d'un ARM dans le domaine des BPF. (L'autorisation d'exploitation avec le certificat de BPF correspondant doit indiquer que ce document est également valable pour le domaine et le site

Activité	Autorité compétente
	sur lequel intervient la fabrication à façon du médicament à formule en question)
Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant au sens du ch. 20.1.6.4, al. 3 de la Ph. Helv.	Swissmedic

9 Modifications apportées à la version précédente

- Aucune, version initiale

10 Annexes

- Aucune