Bundesverwaltungsgericht
Tribunal administratif fédéral
Tribunale amministrativo federale
Tribunal administrativ federal

Cour III
C-5576/2014

Arrêt du 30 mai 2018

Composition

Madeleine Hirsig-Vouilloz (présidente du collège),
Beat Weber, David Weiss, juges,
Isabelle Pittet, greffière.

Parties

A._____ SA,
représentée par Me Philippe Oguey, avocat,
Rue de la Plaine 38, Case postale 546,
1401 Yverdon-les-Bains,
recourante,

contre

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

Objet

Substances thérapeutiques; rejet de la demande de renouvellement de l'autorisation d'exploitation; décision du 26 août 2014.

Faits :

A.
L'entreprise A._____ SA (ci-après : A._____ ou la recourante), sise à Z., est inscrite au registre du commerce depuis le […] 1994. Son but est l'exploitation d'un laboratoire en cosmétologie, en analyses par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse ainsi que le commerce de produits naturels. Le 23 novembre 1994, le Département de l'intérieur et de la santé publique du canton de W. a octroyé à A._____ une autorisation d'exploitation pour la fabrication de médicaments, valable jusqu'au 30 novembre 1999 (dossier Swissmedic pces 55, 57), renouvelée le 1er octobre 1998 (dossier Swissmedic pce 49), puis remplacée par une autorisation du 11 avril 2001, valable jusqu'au 30 septembre 2003 (dossier Swissmedic pces 43 à 47). Ces autorisations s'appliquaient au reconditionnement et au commerce de gros de substances actives d'origine végétale et d'adjuvants pour leur mise en forme galénique, en qualité de distributeur, et à la fabrication magistrale à partir de ces mêmes substances.

Dans ce cadre, plusieurs inspections de A._____ par l'Inspectorat romand de la fabrication des agents thérapeutiques ont été effectuées les 14 avril 1999, 10 mai 2001, 1er avril 2004 et 24 mai 2005, menées par B._____, pharmacienne cantonale, et par l'inspecteur C._____. Ces inspections, de base ou de suivi, ont donné lieu à des rapports des 16 avril 1999, 13 juin 2001, 28 juin 2004 et 12 juillet 2005 (dossier Swissmedic pces 507 à 517, pces 493 à 505, pces 479 à 491, pces 471 à 477). Il ressort de chacun de ces rapports qu'un certain nombre de déviations aux règles et standards applicables, notamment aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) du « Guide to good manufacturing pratices for medicinal products », élaboré par le Schéma de Coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (« Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme » [PIC/S] ; ci-après : Guide PIC/S), ont été constatées (déviations classées « majeures » ou « autres ») et que des plans de mesures correctives ont été exigés de la part de A._____.

B.
Le 6 juin 2006, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques (ci-après : Swissmedic, l'Institut ou l'autorité inférieure) a « transformé (renouvelé) » l'autorisation délivrée jusqu'alors par le canton de W., et octroyé à A._____ une autorisation d'exploitation, valable jusqu'au 5 juin 2011, portant sur la fabrication (activités de conditionnement de médicaments non prêts à l'emploi, d'origine végétale, et fabrication de

médicaments selon une formule magistrale ou propre au sens de l'art. 9 al. 2 let. a et c de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les produits thérapeutiques [LPTh, RS 812.21]) et le commerce de gros de médicaments non prêts à l'emploi (n°[…]) ; pour toutes ces activités, l'autorisation mentionne comme responsable technique D._____ (dossier Swissmedic pces 35 à 41).

Dans ce cadre, une nouvelle inspection de base de A._____ a été effectuée le 29 octobre 2007 par l'Inspectorat de Suisse Occidentale des Produits Thérapeutiques (ISOPTh), par le truchement de l'inspecteur C._____, et a donné lieu à un rapport du 20 décembre 2007, relevant une déviation majeure à corriger, suivi le 6 mai 2008, par la proposition de l'inspecteur C._____ à Swissmedic de laisser inchangée l'autorisation d'exploitation du 6 juin 2006 (dossier Swissmedic pces 443 à 445, 447 à 455).

C.

C.a Le 14 avril 2011, A._____ a déposé auprès de Swissmedic une demande de renouvellement de son autorisation d'exploitation (n°[…] ; dossier Swissmedic pces 259 à 275 ; voir également courrier de Swissmedic du 7 avril 2011 [dossier Swissmedic pce 279]).

C.b Le 16 mai 2011, Swissmedic a mandaté l'ISOPTh afin que ce dernier vérifie que les conditions pour le maintien de l'autorisation d'exploitation soient toujours remplies (dossier Swissmedic pce 253). Le même jour, l'Institut a accordé à A._____ une prolongation de l'autorisation d'exploitation (n°[…]) jusqu'au 15 mai 2012 (dossier Swissmedic pces 27 à 33, pce 249), l'inspection et, par conséquent, l'évaluation de la requête de renouvellement déposée par A._____ ne pouvant pas être conclues avant l'échéance de l'autorisation au 5 juin 2011. L'autorisation a été prolongée une nouvelle fois le 20 avril 2012 pour le 15 mai 2013 (dossier Swissmedic pces 19 à 25, pce 245), puis le 8 mai 2013 pour le 31 décembre 2013 (dossier Swissmedic pces 11 à 17, pce 201), et enfin le 30 décembre 2013 pour le 31 juillet 2014 (dossier Swissmedic pces 1 à 9). Le 22 avril 2013, A._____, à la demande de Swissmedic, a envoyé une nouvelle demande de renouvellement de son autorisation d'exploitation pour confirmer sa demande du 14 avril 2011 (n°[…] ; dossier Swissmedic pces 205 à 221).

D.

D.a L'inspection de base de A._____ a eu lieu le 21 mai 2012, réalisée par les inspecteurs E._____ et F._____ (inspecteur en formation), de Swissmedic (voir notamment courrier de Swissmedic du 17 avril 2012 et documents d'inspection [dossier Swissmedic pce 399, pces 405 à 441]). Elle a donné lieu à un rapport du 7 juin 2012 (dossier Swissmedic pces 385 à 391), dans lequel les inspecteurs ont noté un certain nombre de déviations aux règles et standards applicables, parmi lesquelles deux déviations classées « critiques » (C), soit l'absence d'un système d'assurance de qualité au sein de l'entreprise et le fait que le responsable technique n'assumerait pas correctement ses responsabilités au regard des règles applicables. En conclusion, les inspecteurs ont chargé A._____ de soumettre à l'Institut un plan détaillé de mesures correctives, permettant de remédier aux déviations observées, et d'indiquer dans quel délai ces mesures pourraient être mises en œuvre (voir également courrier de Swissmedic à A._____, du 7 juin 2012 [dossier A._____ pce 13]).

D.b Par courrier du 18 juillet 2012 (dossier Swissmedic pce 377), après un échange de messages électroniques et de courriers entre l'inspecteur E._____ et A._____ au sujet notamment de la langue des règles du Guide PIC/S (anglais) et de leur application à A._____ (dossier A._____ pces 22 à 25), ce dernier a remis à Swissmedic un plan de mesures correctives, complété par correspondance du 31 août 2012, à la demande de l'Institut (courrier de Swissmedic du 23 juillet 2012 [dossier Swissmedic pces 375, 373]).

D.c Par décision datée du 1er octobre 2012 (dossier Swissmedic pce 371 ; voir également dossier Swissmedic pces 345, 347, 351 à 355), Swissmedic, relevant n'avoir aucune remarque supplémentaire à formuler concernant les mesures correctives prévues et que la procédure d'inspection était achevée, a fixé à CHF 1'800.- les émoluments facturés à A._____ pour cette inspection. Il a indiqué que les conditions de maintien de l'autorisation d'exploitation étaient ainsi suffisamment remplies et qu'elles seraient vérifiées lors d'une inspection de suivi avant que l'autorisation d'exploitation ne soit renouvelée.

D.d Le montant des émoluments fixés dans la décision du 1er octobre 2012 a fait l'objet d'un nouvel échange de courriels dès le 30 octobre 2012 entre l'inspecteur E._____ et A._____ (dossier A._____ pces 33 à 41). Il a été suivi, en novembre et décembre 2012, d'un échange entre A._____ et la pharmacienne cantonale à propos du type d'autorisation dont

bénéficie A._____, des règles qui pourraient lui être applicables, de l'autorité sous la responsabilité de laquelle il devrait être placé et des dérives qui seraient survenues pendant l'inspection ; la pharmacienne cantonale a également annoncé l'engagement d'un nouvel inspecteur par l'ISOPTh, G._____, qui reprendra le cours normal des inspections (dossier A._____ pces 42 à 44).

E.
Par lettres du 25 septembre 2013 adressées à l'inspecteur G._____, chargé de la prochaine inspection de suivi (voir à cet égard dossier A._____ pces 44, 47), à B._____ et à H._____, […] (dossier A._____ pces 62 à 64), A._____ a critiqué l'inspection effectuée par Swissmedic le 21 mai 2012, estimant que les référentiels appliqués étaient trop sévères. Il a également requis des justificatifs quant aux compétences de l'inspecteur G._____ et s'est inquiété de son indépendance et de son impartialité. Il a en outre demandé que l'ISOPTh déclare le rapport d'inspection de Swissmedic nul et non avenu et que l'autorisation d'exploitation soit renouvelée sans autre forme de procès.

B._____ y a répondu par courrier du 4 octobre 2013, indiquant que le rapport d'inspection mettait en évidence des déviations critiques dont la criticité ne lui paraissait pas contestable, et a notamment expliqué à A._____ l'importance pour ce dernier d'accepter une inspection de suivi, nécessaire au renouvellement de l'autorisation d'exploitation ; elle a indiqué qu'elle accompagnerait l'inspecteur G._____ à cette occasion (dossier Swissmedic pce 199). Ce dernier a également répondu à A._____, par lettre du 4 octobre 2013 (dossier A._____ pce 66).

Par correspondance du 14 octobre 2013 (dossier A._____ pce 70), A._____ a accepté que l'inspection de suivi ait lieu le 11 novembre 2013, la présence de la pharmacienne cantonale lui offrant les garanties suffisantes pour cela.

F.

F.a L'inspection de suivi a été effectuée le 11 novembre 2013 et a donné lieu à un rapport d'inspection, du 22 novembre 2013 (dossier Swissmedic pces 333 à 341). L'inspecteur G._____ y a constaté que les déviations relevées lors de la précédente inspection n'avaient été que partiellement corrigées : en particulier, le système de qualité était partiellement mis en place, des procédures importantes n'étant pas établies, et le principe de libération n'était pas en place, déviations qualifiées de « critiques ».

G._____ en a conclu que A._____ devait soumettre un plan de mesures correctives, avec délais d'application, d'ici au 22 décembre 2013 (voir également courrier de l'inspecteur à A._____, du 22 novembre 2013 [dossier A._____ pce 78]).

F.b Par courrier du 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 189), A._____ a adressé à l'inspecteur G._____ un plan de mesures correctives et requis, afin de pouvoir se déterminer sur certaines déviations relevées par l'inspecteur, une traduction en français, certifiée conforme, de certaines règles de bonnes pratiques qui lui ont été appliquées.

L'inspecteur G._____ y a répondu le 23 décembre 2013, rappelant à A._____ que des liens internet lui avaient déjà été fournis concernant les règles de bonnes pratiques à suivre et faisant des observations concernant les mesures correctives et les délais de mise en œuvre proposés par A._____. Il a imparti à ce dernier un délai au 15 janvier 2014 pour établir un plan de mesures adapté à ces observations (dossier Swissmedic pce 187).

F.c Dans un courrier du 16 janvier 2014 adressé à la pharmacienne cantonale (dossier Swissmedic pces 181, 183), A._____ a critiqué l'inspecteur G._____, estimant qu'il s'agissait d'un inspecteur faisant fi des principes élémentaires de proportionnalité et d'équité, affichant du mépris pour les délais légaux, n'hésitant pas à violer le secret de fonction et s'adonnant en particulier au harcèlement et à l'abus de pouvoir. A._____ a par ailleurs sollicité le report de tout délai jusqu'à ce que lui parvienne la traduction « conforme des recommandations PIC/S » et indiqué qu'il implémenterait les correctifs tels qu'annoncés dans son plan de mesures du 19 décembre 2013.

F.d Par lettre du 18 janvier 2014 (dossier A._____ pce 89), G._____, en l'absence d'un plan de mesures reçu de A._____ dans le délai imparti, a prolongé ce délai au 22 décembre (recte : 22 janvier 2014).

F.e Le 5 février 2014, la pharmacienne cantonale a répondu à la lettre de A._____ du 16 janvier 2014, constatant notamment que la procédure de traitement du plan de mesures et de réponse à l'entreprise a été respectée et que sans réponse de A._____ à l'échéance du second délai accordé au 22 janvier 2014, la suite de la procédure se devait d'être appliquée, à savoir l'envoi à Swissmedic d'un préavis négatif pour l'autorisation d'exploitation (dossier A._____ pce 94).

Dans une écriture ultérieure, du 11 février 2014, adressée à B._____ (dossier Swissmedic pce 177), A._____ a requis que lui soit remise une copie des enregistrements relatifs à l'ensemble des plaintes qu'il a formulées auprès de la pharmacienne cantonale. Dans sa réponse du 14 février 2014 (dossier Swissmedic pce 179), la pharmacienne cantonale a indiqué que les réclamations adressées par A._____ depuis septembre 2012 avaient été traitées conformément au système de qualité de l'ISOPTh, et qu'elles n'avaient pas à être communiquées à l'externe, à l'exception de la réponse à l'émetteur de la réclamation, réponse qui avait en l'occurrence été donnée dans tous les cas (voir encore à cet égard le courrier de A._____ du 19 février 2014 [dossier Swissmedic pce 100]).

F.f Par formulaire du 11 février 2014 (« Proposition d'octroi d'autorisation » [dossier Swissmedic pces 329 à 331]), l'ISOPTh, par le biais de l'inspecteur G._____, a transmis à Swissmedic sa recommandation en vue de révoquer l'autorisation d'exploitation de A._____.

G.

G.a Par préavis de décision du 3 mars 2014 (dossier Swissmedic pces 171 à 175), Swissmedic a informé A._____ qu'il entendait rejeter la demande de renouvellement de l'autorisation d'exploitation délivrée par l'Institut le 6 juin 2006, dans la mesure où les conditions d'octroi de cette autorisation n'étaient plus remplies. En particulier, selon les inspections effectuées, A._____ ne disposerait d'aucun système d'assurance de qualité adéquat et son responsable technique ne respecterait pas les règles des BPF, en matière de fabrication de médicaments, ni celles des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), en matière de commerce de gros.

G.b Le 19 mai 2014, A._____, par l'intermédiaire de son représentant, Me Marc Baur, a déposé une détermination sur le préavis de décision du 3 mars 2014 (dossier Swissmedic pces 89 à 137), estimant que ce préavis reposait sur un état de fait inexact et incomplet. A._____ disposerait ainsi d'un système de gestion de la qualité adéquat et se conformerait aux exigences des règles des BPF et BPD qui lui seraient applicables. A._____ a conclu à ce que sa demande de renouvellement de l'autorisation d'exploitation soit admise, dans la mesure où il remplirait, comme par le passé, les conditions d'octroi d'une telle autorisation. Lui refuser dans ces circonstances le renouvellement de son autorisation d'exploitation heurterait le sentiment de justice et d'équité, serait arbitraire et contraire à la loi, violerait enfin le principe de la proportionnalité et l'interdiction du formalisme excessif.

G.c Swissmedic, par décision du 26 août 2014 (dossier Swissmedic pces 79 à 87), a confirmé son préavis du 3 mars 2014 et rejeté les demandes de renouvellement de l'autorisation d'exploitation déposées par A._____ les 14 avril 2011 et 22 avril 2013, au motif que les conditions légales d'octroi de l'autorisation d'exploitation ne seraient plus remplies. En particulier, la preuve que les déviations relatives au système d'assurance de qualité auraient été mises en conformité ferait défaut, dans la mesure où un plan de mesures correctives satisfaisant n'aurait pas été remis à l'ISOPTh. En outre, A._____ ne disposerait plus d'un responsable technique, Swissmedic n'acceptant plus la personne actuellement employée à ce poste par A._____, puisqu'elle ne respecterait pas les règles des BPF, ni celles des BPD. L'autorité inférieure a de plus mis à la charge de A._____ des émoluments de procédure d'un montant de CHF 1'000.-.

H.

H.a Le 26 septembre 2014, A._____, représenté par Me Baur, a interjeté recours contre la décision du 26 août 2014 (TAF pce 1). La recourante conclut en particulier à l'annulation de la décision précitée et à l'admission des demandes de renouvellement de l'autorisation d'exploitation. Reprenant pour l'essentiel les arguments exposés dans sa détermination du 19 mai 2014, elle reproche à l'autorité inférieure d'avoir procédé à une constatation inexacte et incomplète des faits pertinents, et d'avoir abusé de son pouvoir d'appréciation ; elle invoque en outre l'inopportunité de la décision attaquée, l'interdiction de l'arbitraire et celle du formalisme excessif.

H.b Par décision incidente du 8 octobre 2014, le Tribunal administratif fédéral a invité la recourante à s'acquitter d'une avance de CHF 3'000.- sur les frais de procédure présumés, ce que la recourante a fait dans le délai imparti (TAF pces 2 à 4).

H.c Dans sa réponse au recours, du 4 février 2015 (TAF pce 8 ; ordonnances des 14 novembre et 12 décembre 2014 [TAF pces 5, 7]), Swissmedic conclut au rejet du recours et à la confirmation de la décision entreprise. L'Institut, rappelant que les règles des BPF et BPD ne sont pas de simples recommandations, explique notamment que l'application des règles des BPF à la recourante découle du type même d'activités de fabrication de médicaments que réalise A._____. L'autorité inférieure expose par ailleurs en quoi elle a toujours traité A._____ dans le respect du principe de proportionnalité. Elle s'exprime également sur la question

de la version française des règles PIC/S, exigée à plusieurs reprises par la recourante. Swissmedic montre en outre le bien-fondé des déviations observées lors des inspections, précisant que le fait que ces déviations n'aient pas été constatées par le passé ne prouve pas leur conformité actuelle. L'Institut constate en conclusion que A._____ ne dispose toujours pas d'un système d'assurance de la qualité adéquat et que son responsable technique n'assume toujours pas ses responsabilités en faisant abstraction des prescriptions légales en vigueur.

H.d Invitée à se prononcer sur la question de l'effet suspensif du recours par ordonnance du 6 février 2015 (TAF pce 9; voir également ordonnances des 11 mars et 26 mars 2015 [TAF pces 12, 15]), la recourante, par l'intermédiaire de Me Bruno Charrière, avocat dans la même étude que Me Baur, a déposé le 22 avril 2015 des observations à cet égard, concluant à ce que le recours soit assorti de l'effet suspensif, ainsi qu'une requête de mesure provisionnelle dans le cadre de la procédure de recours, de sorte à pouvoir poursuivre, respectivement reprendre, ses activités liées aux médicaments (TAF pce 16).

H.e Puis la recourante a déposé, le 22 avril 2015, une réplique « spontanée » sur le fond du recours, réitérant les conclusions formulées dans ce dernier (TAF pce 17). Elle soutient notamment que son activité, telle qu'elle correspond à l'autorisation de fabrication, concerne la fabrication de préparations ad-hoc en petites quantités, activité qui serait soumise aux règles de la Pharmacopoea Helvetica (ou Pharmacopée suisse [ci-après : Ph. Helv.]), le commerce d'huiles essentielles n'étant pas, pour sa part, soumis aux lois sur les agents thérapeutiques. A._____ estime en outre que la production d'une traduction en français des recommandations PIC/S serait notamment de nature à empêcher tout risque de confusion entre les textes anglais et français. Il relève encore que ses activités étant toujours les mêmes depuis de nombreuses années, à l'instar des règles des BPF, il semble difficile de concilier les conclusions de l'Institut avec les faits qui ont amené toutes les inspections antérieures à 2012 à la conclusion que A._____ respecte les exigences légales ; ce ne serait que par une interprétation très formaliste des règles des BPF que Swissmedic serait parvenu à de telles conclusions. Enfin, la recourante souligne que les mesures correctives exigées par Swissmedic n'ont eu aucun impact sur la qualité des produits fabriqués.

H.f Suite à l'écriture de l'autorité inférieure du 26 mai 2015 sur les observations de la recourante quant à l'effet suspensif et sur la requête de mesure provisionnelle (TAF pce 20), le Tribunal administratif fédéral, par

décision incidente du 2 juin 2015 (TAF pce 21), a partiellement admis la demande de la recourante, en ce sens que l'effet suspensif du recours a été confirmé s'agissant des émoluments de procédure de CHF 1'000.- mis à la charge de A._____ dans la décision litigieuse, et a rejeté la requête de mesure provisionnelle. Par arrêt 2C_573/2015 du 29 septembre 2015 (TAF pce 38), le Tribunal fédéral a rejeté, dans la mesure où il était recevable, le recours de A._____ contre la décision incidente du 2 juin 2015.

H.g Par duplique du 1er juillet 2015 (TAF pce 26), Swissmedic a proposé que le recours de A._____ soit rejeté pour autant qu'il soit recevable, et que la décision entreprise soit confirmée. L'Institut soutient ainsi, dans un premier temps, que la relation de cause à effet entre la décision et le préjudice est douteuse, et que la recourante aurait perdu tout intérêt à recourir contre le chiffre 1 du dispositif de la décision attaquée. Car le préjudice dû au refus de renouvellement de l'autorisation d'exploitation ne saurait être réparé par l'annulation de la décision entreprise, dans la mesure où la recourante ne disposait plus d'autorisation d'exercer ses activités avant même que la décision attaquée soit notifiée. Il en irait différemment du chiffre 2 du dispositif concernant les émoluments mis à la charge de la recourante, que celle-ci ne semblerait toutefois pas contester dans son recours, de sorte que le mémoire ne satisferait pas aux exigences légales de contenu à cet égard et devrait être déclaré irrecevable sur ce point également.

Au demeurant, Swissmedic se détermine sur les arguments mis en avant par la recourante dans sa réplique. Il relève notamment que la recourante n'a jamais remis en question les activités pour lesquelles elle était inspectée et que la demande de renouvellement de l'autorisation porte également sur le commerce de substances actives d'origine végétale correspondant à la vente d'huiles essentielles dans des récipients de petits volumes, ce qui constituerait une activité pharmaceutique pour laquelle la LPTh s'applique. L'Institut estime en outre que A._____ ne fournit pas la preuve que certaines déviations relevées seraient fallacieuses et ne respecte pas, en agissant de la sorte, son obligation de collaborer à l'établissement des faits. S'agissant des règles PIC/S, l'autorité inférieure indique que la plupart des normes « techniques » sont rédigées en anglais et que la doctrine a conclu qu'une traduction officielle de ces normes n'était pas nécessaire, puisque celles-ci ne sont pas destinées à des profanes.

H.h Dans des observations du 1er février 2016 (TAF pce 49), la recourante, par l'intermédiaire de Me Guillaume Etier, qui succède à Mes Baur et

Charrière (TAF pces 41 et 48), répond à l'autorité inférieure. Elle affirme ainsi que son recours est recevable et que l'intérêt digne de protection et actuel à recourir est évident, l'admission du recours permettant la continuation de ses activités.

Concernant la nature de ses activités, A._____ précise que depuis 20 ans, il dispose de deux autorisations, soit une autorisation de fabrication et une autorisation de commerce de gros, objet du présent litige. Les activités qu'il exerce sur le fondement de ces deux autorisations sont le commerce de gros d'huiles essentielles sur commande de clients, la production et l'analyse d'huiles essentielles, ainsi que la fabrication selon l'art. 9 al. 2 LPTh et le commerce de gros de médicaments à base d'huiles essentielles sur commande d'un détenteur d'une autorisation selon l'art. 30 LPTh. Ainsi l'activité de A._____ soumise à autorisation se résumerait à des fabrications comprenant un seul emballage, à la demande de commerçant de détails, ce qui correspondrait à une activité de fabrication et de distribution en petites quantités, *ad hoc*, sans qu'aucune production par lot n'ait lieu. Par conséquent, les règles des BPF industrielles PIC/S ne seraient aucunement applicables en l'espèce ; c'est à l'aune des normes des BPF de la Ph. Helv. en petites quantités (chap. 20.1 et 21.1), que la recourante aurait dû être inspectée. Si l'on devait néanmoins juger que les règles PIC/S sont applicables au cas d'espèce, A._____ soutient à cet égard que ces règles sont des standards certes contraignants, mais pas absolus, qu'il s'agirait d'adapter aux besoins réels du cas d'espèce.

Enfin, A._____ soutient encore que les prétendues déviations relevées dans le cadre de la décision litigieuse, seuls motifs de cette décision, n'existent plus aujourd'hui, comme exposé dans son recours et sa réplique.

La recourante joint à ses observations, outre des documents déjà versés au dossier, l'exemple d'une commande passée auprès de A._____, le tirage d'une étiquette de A._____ et un formulaire d'évaluation du risque lors de la fabrication des médicaments visés à l'art. 9 al. 2 let. a LPTh, rempli par A._____.

H.i Par écriture du 10 mars 2016 (TAF pce 51), l'autorité inférieure maintient ses conclusions précédentes. Elle relève en particulier que dès qu'une autorisation pour exercer une activité spécifique est requise, le requérant doit satisfaire aux conditions légales liées à son octroi, même si dans les faits, il n'exerce pas cette activité. Swissmedic termine en observant que de toute façon, les déviations « critiques » principales retenues pour rejeter la demande de renouvellement de l'autorisation ont

trait au système d'assurance de la qualité et au responsable technique, et que les irrégularités constatées sur ces points sont des violations directes des dispositions de la LPTh et de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd, RS 812.212.1 ; art. 6 al. 1 et 28 al. 2 LPTh ; art. 3 ss et 7 ss OAMéd), de sorte que le grief invoqué par la recourante concernant l'application des BPF de la Ph. Helv. n'a que peu d'importance.

I.

Par courrier du 10 avril 2017 (TAF pce 54), la recourante, par le biais de Me Etier, a transmis au Tribunal, pour information, copie d'un pli du 6 avril 2017 adressé à Swissmedic. Elle y indique qu'il apparaitrait que l'Institut soit intervenu auprès d'un pharmacien avec lequel A._____ collabore depuis de nombreuses années pour l'informer du fait que A._____ « n'aurait plus l'agrément BPF » pour le commerce des huiles essentielles. En agissant de la sorte, Swissmedic porterait atteinte aux intérêts économiques et à la réputation de la recourante. Par un second courrier du 16 juin 2017 (TAF pce 55), la recourante a signalé au Tribunal que Swissmedic n'avait jamais répondu à sa lettre précédente et qu'un nouveau pli, joint en copie, avait été adressé le même jour à l'Institut, le sommant de répondre au courrier du 6 avril 2017.

Droit :

1.

1.1. Sous réserve des exceptions – non réalisées en l'espèce – prévues à l'art. 32 de la loi du 17 juin 2005 sur le Tribunal administratif fédéral (LTAF, RS 173.32), le Tribunal administratif fédéral, en vertu de l'art. 31 LTAF, connaît des recours contre les décisions au sens de l'art. 5 de la loi fédérale du 20 décembre 1968 sur la procédure administrative (PA, RS 172.021), prises par les autorités citées à l'art. 33 LTAF. En particulier, les décisions rendues par Swissmedic, établissement de la Confédération au sens de l'art. 33 let. e LTAF (art. 68 al. 2 LPTh), peuvent être contestées devant le Tribunal administratif fédéral conformément à l'art. 84 al. 1 LTPh.

1.2. La procédure devant le Tribunal administratif fédéral est régie par la PA, pour autant que la LTAF n'en dispose pas autrement (art. 37 LTAF).

1.3. Selon l'art. 48 PA, a qualité pour recourir quiconque a pris part à la procédure devant l'autorité inférieure ou a été privé de la possibilité de le faire (let. a), est spécialement atteint par la décision attaquée (let. b) et a un intérêt digne de protection à son annulation ou à sa modification (let. c).

1.3.1. La recourante a pris part à la procédure devant l'autorité inférieure et est spécialement atteinte par la décision entreprise, qui lui refuse le renouvellement de son autorisation d'exploitation. Dans sa duplique du 1er juillet 2015 (TAF pce 26), Swissmedic soutient toutefois que la relation de cause à effet entre la décision et le préjudice est douteuse, dans la mesure où la recourante ne disposait plus d'autorisation d'exercer ses activités avant même que la décision attaquée ne soit notifiée ; dès lors, le préjudice résulterait bien plus de l'échéance de l'autorisation au 31 juillet 2014 que du dispositif de la décision attaquée du 26 août 2014. En outre, la recourante n'ayant pas requis en première instance l'autorisation de poursuivre provisoirement ses activités pour la période suivant l'échéance de son autorisation, elle aurait perdu tout intérêt à recourir contre le chiffre 1 du dispositif de la décision attaquée. Car le préjudice dû au refus de renouvellement de l'autorisation d'exploitation ne saurait être réparé par l'annulation de la décision entreprise, comme la recourante le requiert, cette dernière pouvant d'ailleurs solliciter une nouvelle autorisation en tout temps.

1.3.2. Constitue un intérêt digne de protection tout intérêt pratique ou juridique à demander la modification ou l'annulation de la décision attaquée, que peut faire valoir quiconque est atteint par cette dernière. L'intérêt digne de protection consiste ainsi dans l'utilité pratique que l'admission du recours apporterait au recourant, en lui évitant de subir un préjudice de nature économique, idéale, matérielle ou autre que la décision attaquée lui occasionnerait (arrêt du Tribunal fédéral 9C_766/2008 du 15 juillet 2009 consid. 5.2 et les références citées). Il doit dès lors exister une relation de cause à effet entre la modification ou l'annulation de la décision et la suppression du préjudice subi par le recourant. La relation entre issue du recours et élimination du préjudice s'exprime aussi dans la condition de l'actualité de l'intérêt à recourir. En principe, un intérêt digne de protection n'est donné que s'il existe encore au moment où le jugement est rendu (ATF 137 I 296 consid. 4.2). Cet intérêt actuel est déterminé en fonction du but poursuivi par le recours, et des conséquences et de la portée d'une éventuelle admission de celui-ci (arrêt du Tribunal fédéral 1C_453/2008 du 12 février 2009 consid. 1.2). L'intérêt digne de protection fait dès lors défaut lorsque sont en jeu des questions purement abstraites, des problèmes d'intérêt théorique ou si le préjudice éventuel est hautement improbable (PIERRE MOOR, Droit administratif, vol. II, 3e éd., Berne 2011, 5.7.2.1 et 5.7.2.3 ; BENOÎT BOVAY, Procédure administrative, 2e éd., Berne 2015, p. 481 ss).

1.3.3. Si la seule annulation de la décision litigieuse du 26 août 2014 n'a pas pour effet de mettre la recourante au bénéfice d'une autorisation d'exploitation renouvelée et ne peut, partant, supprimer le préjudice qu'elle subit du fait de la décision attaquée, dans la mesure notamment où elle ne dispose plus, en effet, d'autorisation d'exercer ses activités depuis le 31 juillet 2014, une éventuelle admission du recours et la modification de la décision entreprise en ce sens que les demandes de renouvellement de l'autorisation d'exploitation sont admises, comme le conclut également A._____, auraient pour conséquence le droit pour ce dernier de reprendre les activités, soumises à autorisation, qu'il a dû interrompre en raison de la décision de l'autorité inférieure. La recourante a donc un intérêt pratique et actuel au présent recours. Par ailleurs, le fait que la recourante n'ait pas requis en première instance l'autorisation de poursuivre provisoirement ses activités pour la période suivant l'échéance de son autorisation ne saurait lui être reproché. En effet, il sied de rappeler d'abord que la recourante a déposé deux demandes de renouvellement de son autorisation d'exploitation, les 14 avril 2011 et 22 avril 2013, exprimant ainsi sa volonté de poursuivre ses activités au-delà de l'échéance de l'autorisation qui lui avait été accordée ; ensuite, qu'en première instance, au cours du traitement de ces demandes de renouvellement, c'est Swissmedic qui a de manière systématique et spontanée, et à plusieurs reprises, prolongé l'autorisation d'exploitation de A._____, et ce jusqu'au 31 juillet 2014 (voir supra Faits C.b), au motif que l'inspection et, par conséquent, l'évaluation des requêtes de renouvellement déposées par A._____ ne pouvaient pas être conclues avant l'échéance de l'autorisation. Enfin, A._____, qui a remis à l'Institut, par courrier du 19 mai 2014, sa détermination sur le préavis de décision du 3 mars 2014, ne saurait subir un préjudice du fait que la décision finale de Swissmedic n'est pas intervenue avant août 2014, soit après l'échéance de la prolongation provisoire de l'autorisation, ce fait dépendant avant tout de l'action ou de l'inaction de l'autorité inférieure.

La recourante a par conséquent un intérêt digne de protection à recourir contre la décision de l'Institut rejetant ses demandes de renouvellement d'autorisation d'exploitation.

1.4. Enfin, le recours a été introduit dans le délai et la forme prescrits par la loi (art. 50 et 52 PA), et l'avance de frais a été versée dans le délai imparti (art. 63 al. 4 PA). Partant, le recours est recevable quant à la forme.

2.

2.1. En procédure juridictionnelle administrative, ne peuvent être examinés et jugés, en principe, que les rapports juridiques à propos desquels l'autorité administrative compétente s'est prononcée préalablement d'une manière qui la lie sous la forme d'une décision. La décision détermine donc l'objet de la contestation qui peut être déféré en justice par voie de recours, et la contestation ne peut excéder l'objet de la décision attaquée (arrêt du Tribunal fédéral 9C_309/2011 du 12 décembre 2011 consid. 5.1). En d'autres termes, l'autorité de recours n'examine pas les prétentions et les griefs qui n'ont pas fait l'objet du prononcé de l'autorité inférieure sous peine de détourner sa mission de contrôle, de violer la compétence fonctionnelle de dite autorité, d'enfreindre le principe de l'épuisement des voies préalables et, en définitive, de priver les parties d'un degré de juridiction.

2.2. En l'espèce, la recourante, au bénéfice d'une autorisation d'exploitation pour la fabrication de médicaments délivrée par le canton de W. depuis le 23 novembre 1994 (dossier Swissmedic pces 43 à 57), a vu son autorisation transformée et renouvelée par Swissmedic en juin 2006 (dossier Swissmedic pces 35 à 41). Cette autorisation renouvelée portait sur la fabrication de médicaments et le commerce de gros de médicaments. S'agissant de la fabrication de médicaments, cette autorisation concernait plus précisément les activités de conditionnement primaire et secondaire de médicaments non prêts à l'emploi, d'origine végétale, ainsi que la « fabrication de médicaments selon une formule magistrale au sens de l'art. 9 al. 2 let. a LPTh ou de médicaments selon une formule propre au sens de l'art. 9 al. 2 let. c LPTh sur mandat d'un détenteur d'une autorisation cantonale pour le commerce de détail au sens de l'art. 30 LPTh pour la remise par le mandant ». S'agissant du commerce de gros de médicaments, l'autorisation concernait le commerce de gros de médicaments non prêts à l'emploi, à l'exception des médicaments immunologiques et des produits sanguins.

La validité de l'autorisation échéant le 5 juin 2011, A._____ a déposé le 14 avril 2011, puis le 22 avril 2014, une demande de renouvellement de son autorisation d'exploitation, portant sur les mêmes activités de fabrication et de commerce de gros que précédemment (demandes n°[…] et n°[…] ; dossier Swissmedic pces 259 à 275 et pces 205 à 219). L'Institut a dès lors entamé une procédure d'inspection afin de déterminer si les conditions de renouvellement de l'autorisation d'exploitation étaient remplies, pour arriver à la conclusion que les conditions des art. 3 al. 1

let. a et c, ainsi que 7 al. 1 let. a et d en connexion avec l'art. 7 al. 2 OAMéd, concernant le système d'assurance-qualité et le responsable technique, dont doit être doté l'établissement requérant pour obtenir l'autorisation d'exploitation, n'étaient pas réalisées. Se fondant en particulier sur les inspections effectuées, Swissmedic a rejeté les demandes de renouvellement précitées par décision du 26 août 2014.

2.3. C'est contre cette décision qu'a recouru A._____ par acte du 26 septembre 2014, concluant à ce que la décision du 26 août 2014 soit annulée et à ce que ses demandes de renouvellement de l'autorisation d'exploitation n°[…] et n°[…] soient admises. La recourante estime notamment que l'autorité inférieure a procédé à une constatation inexacte et incomplète des faits pertinents ; que parmi ses activités, les seules soumises à la LPTh seraient la fabrication et commercialisation de médicaments en petites quantités, sur mandat ; que ces activités seraient régies par la Ph. Helv. et que les normes PIC/S ne s'appliqueraient pas ; que même à les supposer applicables, les normes PIC/S ne constitueraient que des standards et non des méthodes intangibles, qu'il y aurait lieu d'appliquer selon un examen concret et qui pourraient être remplacées par des mesures équivalentes ; et qu'en tout état de cause, l'ensemble des prétendues déviations relevées par Swissmedic auraient été corrigées. Enfin, il serait manifeste que l'autorité inférieure a gravement abusé de son pouvoir d'appréciation, a fait preuve de formalisme excessif et a rendu une décision qui, en plus d'être inopportune, serait arbitraire.

2.4. Le Tribunal constate les faits et applique le droit d'office, sans être lié par les motifs invoqués (art. 62 al. 4 PA), ni par l'argumentation juridique développée dans la décision entreprise (MOOR, vol. II, op. cit., ch. 2.2.6.5). La procédure est régie par la maxime inquisitoire, ce qui signifie que le Tribunal définit les faits et apprécie les preuves d'office et librement (art. 12 PA). Les parties doivent elles-mêmes collaborer à l'établissement des faits et à l'instruction de la cause (art. 13 PA) et motiver leur recours (art. 52 PA). En conséquence, l'autorité saisie se limite en principe aux griefs soulevés et n'examine les questions de droit non invoquées que dans la mesure où les arguments des parties ou le dossier l'y incitent (ATF 135 I 91 consid. 2.1, ATF 122 V 157 consid. 1a, ATF 121 V 204 consid. 6c, ATF 119 V 347 consid. 1a ; arrêt du Tribunal fédéral 1C_214/2015 du 6 novembre 2015 consid. 2.2.2 ; ANDRÉ MOSER/MICHAEL BEUSCH/LORENZ KNEUBÜHLER, Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht, 2e éd., Bâle 2013, n° 1.55).

2.5. En vertu de l'art. 49 PA, le recourant peut invoquer dans son recours, comme il l'a fait en l'espèce, la violation du droit fédéral, y compris l'excès ou l'abus du pouvoir d'appréciation, la constatation inexacte ou incomplète des faits pertinents ou l'inopportunité. En sa qualité d'autorité de recours, le Tribunal administratif fédéral examine ainsi les décisions qui lui sont soumises avec un plein pouvoir de cognition. Il en découle que le Tribunal administratif fédéral n'a pas seulement à déterminer si la décision de l'administration respecte les règles de droit, mais également si elle constitue une solution adéquate eu égard aux faits (MOSER/BEUSCH/KNEUBÜHLER, op. cit., n° 2.149 ss).

Néanmoins, le Tribunal administratif fédéral fait preuve d'une certaine retenue dans l'exercice de son libre pouvoir d'examen, tenant compte de celui de l'autorité inférieure, lorsque la nature des questions litigieuses qui lui sont soumises l'exige, en particulier lorsqu'il s'agit de trancher de pures questions d'appréciation, et lorsqu'il s'agit de tenir compte de circonstances de faits spéciales, notamment locales, fonctionnelles, techniques ou économiques, que l'autorité inférieure est, vu sa compétence propre ou sa proximité avec l'objet du litige, mieux à même de poser et d'apprécier (ATF 136 I 184 consid. 2, notamment consid. 2.2 ; ATAF 2011/32 consid. 5.6.4, ATAF 2010/39 consid. 4.1.1*,* arrêt du Tribunal administratif fédéral C-6280/2012 du 14 février 2017 consid. 2.2). Dans ces deux situations, le Tribunal administratif fédéral ne substituera pas sans raison suffisante sa propre appréciation à l'appréciation ou à la compétence technique de l'autorité administrative (JÉRÔME CANDRIAN, Introduction à la procédure administrative fédérale, Bâle 2013, n° 189).

2.6. Par pouvoir ou liberté d'appréciation, on qualifie les situations dans lesquelles la norme laisse à l'autorité administrative le choix entre plusieurs solutions, qui sont a priori toutes également légales (PIERRE MOOR, Droit administratif, vol. I, 3e éd., Berne 2012, ch. 4.3.2.1). Le pouvoir d'appréciation doit cependant s'exercer de façon conforme au droit. La violation de ces exigences juridiques entraîne l'illégalité de la mesure. Ce n'est toutefois pas le seul vice qui puisse affecter la mesure : quoique légale, il peut se trouver que celle-ci soit inappropriée aux circonstances, qu'une autre mesure soit mieux adaptée, produise un meilleur résultat, bref soit plus opportune (inopportunité). Deux contrôles sont dès lors possibles : celui de la légalité et celui de l'opportunité. S'agissant de la violation du droit, elle peut se manifester par l'excès ou l'abus du pouvoir d'appréciation, l'excès ayant trait à l'existence d'un pouvoir d'appréciation, celui d'abus à son exercice. Il y a en particulier abus du pouvoir d'appréciation lorsque l'autorité se fonde sur des considérations qui

manquent de pertinence et sont étrangères au but visé par les dispositions légales applicables, ou lorsqu'elle viole des principes généraux du droit tels que l'interdiction de l'arbitraire, l'inégalité de traitement, le principe de la bonne foi et le principe de la proportionnalité (ATF 137 V 71 consid. 5.1, MOOR, vol. I, op. cit., ch. 4.3.2.3).

Le principe de la proportionnalité est un principe de droit général qui invite l'Etat à employer des moyens adaptés à ses buts. Il est consacré expressément à l'art. 5 al. 2 Cst. Il commande que la mesure étatique soit nécessaire et apte à atteindre le but prévu et qu'elle soit raisonnable pour la personne concernée. Autrement dit, même lorsqu'il poursuit un but d'intérêt public légitime, l'Etat ne saurait user de n'importe quels procédés pour l'atteindre ; ceux-ci doivent rester appropriés et non excessifs (ATF 140 I 257 consid. 6.3.1 ; arrêt du Tribunal administratif fédéral C-6885/2008 du 17 juin 2011 consid. 5.3 et C-401/2012 du 28 janvier 2014 consid. 3 ; MOOR, op. cit., vol. I, n° 5.2.1.2 p. 418 ss).

2.7. Au vu de ce qui précède, il appartient au Tribunal de céans d'examiner ici si c'est à juste titre, et dans le cadre d'un exercice approprié de son pouvoir d'appréciation, que l'autorité inférieure a rejeté les demandes de renouvellement de l'autorisation d'exploitation n°[…] et n°[…] déposées par la recourante, autrement dit si, tel qu'il exerce ses activités, A._____ remplit les conditions que posent la loi et les textes auxquels elle renvoie, en particulier concernant le système d'assurance-qualité et le responsable technique, pour se voir octroyer l'autorisation, qu'il a requise, de poursuivre des activités de conditionnement primaire et secondaire de médicaments non prêts à l'emploi, d'origine végétale, de « fabrication de médicaments selon une formule magistrale au sens de l'art. 9 al. 2 let. a LPTh ou de médicaments selon une formule propre au sens de l'art. 9 al. 2 let. c LPTh sur mandat d'un détenteur d'une autorisation cantonale pour le commerce de détail au sens de l'art. 30 LPTh pour la remise par le mandant », et de commerce de gros de médicaments non prêts à l'emploi.

3.
D'un point de vue matériel, sont applicables à la présente espèce, en particulier, les dispositions de la LPTh (teneur en vigueur dès le 1er janvier 2014) et de l'OAMéd (teneur en vigueur dès le 1er janvier 2013).

4.
Une autorisation d'exploitation peut regrouper, notamment, une autorisation de fabrication et une autorisation de commerce de gros de médicaments (voir Chapitre 2 de l'OAMéd). Cette autorisation est

renouvelée si les conditions d'octroi de l'autorisation sont toujours remplies (art. 29 al. 2 OAMéd).

A teneur de l'art. 4 al. 1 let. a LPTh, on entend par médicament « les produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps ; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments ». La fabrication comprend « toutes les étapes de la production des produits thérapeutiques, de l'acquisition des matériaux de base au conditionnement du produit fini en passant par la préparation, le stockage et la livraison, ainsi que les contrôles de qualité et la libération des lots » (art. 4 al. 1 let. c LPTh).

4.1. Autorisation de fabrication de médicaments

4.1.1. Quiconque fabrique des médicaments au sens de l'art. 4 al. 1 let. a LPTh doit posséder une autorisation délivrée par l'Institut (art. 5 al. 1 let. a LPTh). Le Conseil fédéral règle les dérogations au régime de l'autorisation ; il peut notamment soumettre à une autorisation cantonale ou à l'obligation d'annoncer la fabrication de médicaments au sens de l'art. 9 al. 2 let. a à c^{bis} LPTh en particulier (art. 5 al. 2 let. a LPTh).

Ainsi a-t-il prévu à l'art. 6 OAMéd que les pharmacies d'hôpital et les personnes au bénéfice d'une autorisation cantonale de faire le commerce de détail au sens de l'art. 30 LPTh et qui fabriquent des médicaments visés à l'art. 9 al. 2 let. a à c^{bis}, ou 2bis LPTh, doivent effectuer une évaluation du risque conformément à l'annexe 1*b* de l'OAMéd (al. 1), laquelle évaluation doit être documentée (al. 4). Si cette évaluation donne une valeur inférieure au seuil fixé par l'annexe 1*b*, soit 100, une autorisation cantonale de fabrication est nécessaire en lieu et place d'une autorisation de l'Institut (al. 2), cette autorisation étant octroyée si le respect des règles des BPF de médicaments en petites quantités visées à l'annexe 1*a* est garanti (al. 3). Aux termes de cette annexe, les chapitres 20.1 et 20.2 de la Ph. Helv. sont applicables au titre de règles de BPF de médicaments en petites quantités.

4.1.2. Il convient de relever à ce stade que la recourante a joint à ses observations du 1er février 2016 (TAF pce 49) une évaluation du risque lors de la fabrication de médicaments visés à l'art. 9 al. 2 LPTh, obtenant une valeur comprise entre 5 et 15, et que notamment dans un courrier du 12 novembre 2012 à B._____ (dossier A._____ pce 43), elle a estimé

que son activité étant restreinte, elle devrait être placée sous la responsabilité de la pharmacienne cantonale et non de Swissmedic. De plus, elle a soutenu à plusieurs reprises que la Ph. Helv. devait lui être appliquée au titre de règles de BPF de médicaments, dans la mesure où elle fabriquerait des médicaments en petites quantités, et que les inspecteurs avaient négligé toute considération de proportionnalité en l'inspectant au regard de règles de bonnes pratiques inadaptées à son activité (voir notamment courrier de A._____ à l'inspecteur G._____ du 25 septembre 2013 [dossier A._____ pce 62], recours du 26 septembre 2014, réplique du 22 avril 2015 et observations du 1er février 2016 [TAF pces 1, 17 et 49]).

Or, outre le fait que A._____ n'est ni une pharmacie d'hôpital, ni un établissement au bénéfice d'une autorisation cantonale de faire le commerce de détail au sens de l'art. 30 LPTh, et malgré les discussions qui ressortent du dossier, relatives à la nature des activités de la recourante, ayant eu lieu entre cette dernière et l'autorité inférieure, la pharmacienne cantonale ou encore les inspecteurs, il ne fait pas de doute qu'une partie au moins des activités de A._____ est soumise à autorisation de Swissmedic, et non à autorisation cantonale de fabrication (voir notamment à cet égard courriel de la pharmacienne cantonale du 11 décembre 2012 [dossier A._____ pce 44]). La recourante elle-même le reconnaît (voir notamment les observations de la recourante du 1er février 2016 [TAF pce 49]) et n'a pas d'ailleurs, selon les actes au dossier, formellement sollicité d'être mise au bénéfice d'une autorisation cantonale de fabrication en lieu et place d'une autorisation de l'Institut. Dans la mesure en outre où le présent litige porte précisément sur une autorisation de fabrication et de commerce de gros dépendant de Swissmedic, ce sont les conditions d'octroi de ce type d'autorisation que va examiner le Tribunal, au regard des règles qui lui sont applicables (voir supra consid. 2.7 ; voir à cet égard la duplique de Swissmedic du 1er juillet 2015 [TAF pce 26 p. 6 point 3] ; ALEXANDER GUTMANS/MARIE-CHRISTINE MÜLLER-GERSTER, Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, Bâle/Genève/Munich 2006, ad art. 5 N 9 p. 75 ; Swissmedic Journal 7/2004 p. 672 pour la version allemande et p. 673 pour la version française : https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/publications/journal-swissmedic.html).

Cela étant, il y a lieu de relever que si les chapitres 20.1 et 20.2 de la Ph. Helv. sont applicables au titre de règles de BPF de médicaments en petites quantités, dont le respect est nécessaire à l'obtention de l'autorisation cantonale de fabrication (voir supra consid. 4.1.1 ; chap. 20.1.A.0 de la Ph.

Helv., 11e édition), l'Institut peut, aux termes de l'art. 3 al. 3 OAMéd, préciser les exigences techniques et les modalités, s'agissant en particulier des autorisations de fabrication. Ainsi, Swissmedic a la possibilité de déroger à l'application des règles normalement applicables à un type d'autorisation pour en utiliser d'autres qu'il juge plus adaptées au cas concret. Or, il ressort des rapports d'inspection des 7 juin 2012 et 22 novembre 2013 (dossier Swissmedic pces 385 à 391 p. 3 « Bases légales » et p. 6 section C. ; pces 333 à 341 p. 2 section A.1.5 et p. 8 section B.2), que A._____ a été inspecté également à l'aune des standards de la Ph. Helv., ainsi que le réclame la recourante. On ne saurait donc reprocher aux services d'inspection d'avoir sur ce point agi en violation du principe de proportionnalité, sans tenir compte des spécificités de la recourante, en ne retenant qu'un seul type de règles de bonnes pratiques.

4.1.3. L'autorisation de fabrication est délivrée par l'Institut si les conditions relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation sont remplies et s'il existe un système approprié d'assurance de la qualité (art. 6 al. 1 let. a et b LPTh). Il s'agit d'une autorisation de police, délivrée lorsque sont remplies toutes les conditions d'autorisation relatives à l'établissement et aux personnes figurant à l'art. 3 OAMéd, dont le respect doit être démontré par le requérant (jugement de la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques HM 04.067 du 11 avril 2005, publié dans JAAC 2006 n° 22 p. 368, consid. 4). A titre d'exemples, quiconque demande une telle autorisation doit démontrer : que l'établissement est doté d'un système opérationnel d'assurance-qualité pharmaceutique prévoyant la participation active des membres de la direction et du personnel des services concernés (al. 1 let. a) ; et que l'établissement dispose d'un responsable technique, dont les tâches, responsabilités et compétences professionnelles sont décrites à l'art. 5 OAMéd (al. 1 let. c).

En outre, les médicaments doivent être fabriqués conformément aux règles reconnues des BPF, que le Conseil fédéral précise ; ce faisant, il tient compte des directives et des normes reconnues sur le plan international (art. 7 al. 1 et 2 LPTh). Selon l'art. 4 al. 2 OAMéd, la fabrication des médicaments doit ainsi respecter les BPF figurant à l'annexe 1 de cette ordonnance, laquelle annexe prévoit que sont applicables au titre de règles des BPF :

– la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les

médicaments expérimentaux à usage humain (ci-après : Directive 2003/94/CE),
– le Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire (EudraLex, volume 4, ou BPF de l'Union européenne),
– ainsi que les Principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication selon la Convention du 8 octobre 1970 pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques (Pharmaceutical Inspection Convention [PIC, RS 0.812.101]) ; sur la base de la convention PIC a été créé le Schéma de Coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]), structure dont l'un des buts est le développement et l'harmonisation des règles de BPF, et qui a élaboré le « Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products » (BPF du PIC/S ou Guide PIC/S ; https://www.picscheme.org/), destiné non seulement aux inspecteurs et experts (voir TAF pce 1 p. 6), mais également aux fabricants (« manufacturers » ; voir Guide PIC/S Introduction).

4.1.4. Précisons encore que pour pouvoir être mis sur le marché, les médicaments prêts à l'emploi doivent avoir été autorisés par Swissmedic (art. 9 al. 1 LPTh), à moins d'en être dispensés aux motifs de l'art. 9 al. 2 LPTh, selon des modalités prévues en détail par la loi. S'agissant toutefois en l'espèce d'examiner une autorisation de fabrication et de commerce de gros de médicaments, qui plus est de médicaments au sens de l'art. 9 al. 2 let. a et c LPTh ou de médicaments non prêts à l'emploi, la question de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas à être discutée.

4.2. Commerce de gros de médicaments

De même, quiconque fait le commerce de gros de médicaments doit posséder une autorisation délivrée par l'Institut (art. 28 al. 1 LPTh). L'autorisation est délivrée si les conditions relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation sont remplies et s'il existe un système approprié d'assurance de la qualité (art. 28 al. 2 let. a et b LPTh). L'autorisation est également délivrée au requérant qui possède déjà l'autorisation de fabriquer ou d'importer des médicaments (art. 28 al. 3 LPTh). Les conditions d'octroi de l'autorisation de faire le commerce de gros de médicaments, que doit satisfaire le requérant, sont énumérées à l'art. 7 al. 1 let. a à h OAMéd (art. 7 al. 2 OAMéd). En particulier, l'établissement doit là aussi démontrer qu'il est doté d'un système opérationnel d'assurance-qualité pharmaceutique prévoyant la

participation active des membres de la direction et du personnel des services concernés, et qu'il dispose d'un responsable technique, dont les tâches, responsabilités et compétences professionnelles sont décrites à l'art. 10 OAMéd (art. 7 al. 1 al. 1 let. a et d OAMéd).

En outre, quiconque fait le commerce de gros de médicaments doit respecter les règles reconnues des Bonnes pratiques du commerce de gros, que le Conseil fédéral précise ; ce faisant, il tient compte des normes et des directives reconnues sur le plan international (art. 29 al. 1 et 2 LPTh). Selon l'art. 9 al. 2 OAMéd, la distribution en gros de médicaments doit être conforme aux règles des BPD (ou « Good Distribution Practice » [GDP]) visées à l'annexe 2 de cette ordonnance, ces règles étant applicables par analogie aux médicaments non prêts à l'emploi. L'annexe 2, dans sa teneur en vigueur au moment de la décision litigieuse, prévoyait qu'étaient applicables au titre de règles de BPD :

– les art. 76 à 84 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,
– les lignes directrices 94/C 63/03 de la Commission relatives aux bonnes pratiques de distribution des médicaments à usage humain (ci-après : lignes directrices 94/C 63/03),
– ainsi que les Dispositions particulières pour les principes actifs : EudraLex, volume 4, Part II.

L'annexe 2 a été modifiée au 1er juillet 2015 (RO 2015 1901), date à partir de laquelle sont applicables au titre de règles de BPD :

– les lignes directrices de la Commission européenne du 5 novembre 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain (JO C 343 du 23 novembre 2013 p. 1),
– ainsi que les Dispositions particulières pour les principes actifs : EudraLex, volume 4, Part II,

la distribution en gros de médicaments pouvant toutefois être effectuée selon l'ancien droit jusqu'au 1er janvier 2016 (disposition transitoire relative à la modification du 10 juin 2015).

5. Applicabilité des règles BPF et BPD

5.1. Selon la jurisprudence, la conformité aux règles de BPF et BPD internationalement reconnues est une condition préalable nécessaire à l'obtention d'une autorisation d'exploitation, ces règles étant directement applicables en Suisse (jugements de la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques HM 05.125 du 8 août 2006 consid. 3.3.1 et JAAC 2006 n° 22 p. 368 consid. 4 et 4.1 ; arrêts du Tribunal administratif fédéral C-2650/2014 du 11 janvier 2017 consid. 3.3.1 et C-3214/2009 du 10 juin 2010 consid. 5). S'agissant plus spécifiquement des normes et documents émis par les Etats parties à la convention PIC, la question de savoir si ces normes et documents, auxquelles l'OAMéd se réfère par un renvoi dynamique et que l'Institut reconnaît par voie d'ordonnances administratives (art. 82 al. 2 LPTh ; la désignation « ordonnance administrative » a été remplacée par « Guide » en 2014 https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/archive/les-documents---ordonnance-administrative----vv--seront-remplace.html), doivent être considérés comme des actes juridiques contraignants ou comme des recommandations, peut rester ici ouverte. En effet, si l'on devait considérer que ces normes, qui sont publiées et que chacun peut connaître, qui ont en outre une portée externe et peuvent affecter la situation juridique des particuliers, ne sont pas absolument contraignantes, ni pour l'Institut, ni pour les entreprises de fabrication de médicaments, il n'en demeure pas moins que les déviations à ces normes sont soumises au principe de la bonne foi, afin que l'égalité de traitement et la sécurité juridique soient assurées. Dans la mesure où l'Institut, dans le cadre de son pouvoir d'appréciation, a déclaré que ces normes sont applicables en Suisse au titre des règles internationales des BPF et constituent ses critères de référence quant à l'octroi d'une autorisation de fabrication de médicaments, conformément, au demeurant, à l'OAMéd (voir par exemple Swissmedic Journal 11/2017 p. 998 pour la version allemande et p. 999 pour la version française), les entreprises ne peuvent ensuite soutenir qu'elles l'ignoraient ou que ces règles ne leur sont pas applicables. Elles peuvent d'ailleurs s'en prévaloir et s'attendre à ce que l'Institut considère de façon favorable une situation conforme à ces normes (JEAN-CHRISTOPHE MÉROZ, Directives ICH et recommandations PIC : quelle force obligatoire pour la Suisse ?, in : Schweizerisches Zentralblatt für Staats- und Verwaltungsrecht [ZBl] 107/2006 p. 639 ss, en particulier p. 647). Il en va de même de toutes les règles internationales auxquelles renvoie l'OAMéd.

5.2. Dans le cas particulier, la recourante, active depuis 1994 dans l'exploitation d'un laboratoire et au bénéfice d'une autorisation d'exploitation de Swissmedic depuis 2006, ne pouvait ignorer que les

règles BPF du PIC/S lui étaient applicables, puisque le rapport d'inspection de l'inspecteur C._____ du 23 juin 2004 y faisait déjà référence, de même qu'aux lignes directrices 94/C 63/03 (dossier Swissmedic pces 479 à 491). Elle le relève d'ailleurs elle-même dans son recours, indiquant que « les recommandations PIC/S faisaient également partie des standards de référence des précédentes inspections » (TAF pce 1 haut des p. 4 et 7). La recourante ne peut se plaindre non plus de ce que les règles PIC/S sont en anglais et de ce que l'autorité inférieure ne lui en a pas transmis une traduction officielle en français (voir à cet égard notamment dossier A._____ pces 22, 24, 25 ; TAF pce 1 p. 43 fin ch. 134 ; réplique du 22 avril 2015 p. 3 Ad. 2 [TAF pce 17]). Elle ne pouvait pas non plus soumettre la correction de certaines déviations à la condition de recevoir une telle traduction, comme elle l'a fait dans son plan de mesures correctives du 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 189). En effet, comme le relève Swissmedic dans sa réponse du 4 février 2015, puis dans sa duplique du 1er juillet 2015 (TAF pces 8 p. 6 et 26 p. 6 en haut), les règles PIC/S sont des normes techniques, destinées à des spécialistes formés dans le domaine et présumés connaître cet instrument. Ainsi en va-t-il en particulier du responsable technique au sens de l'art. 5 OAMéd, lequel doit disposer d'une formation universitaire médicale ou scientifique, voire de pharmacien – dont on peut douter qu'elle ne fasse pas appel à de la littérature en langue anglaise –, et qui doit veiller à ce que la fabrication de médicaments soit conforme aux règles BPF, lesquelles se trouvent énoncées en particulier dans le Guide PIC/S rédigé en anglais (MAX BAUMANN, Zur Erforschung des Humanforschungsrechtes, in : Jusletter 27 janvier 2014 p. 6, ch. 5.5).

6. Inspections

L'autorité compétente vérifie, par une inspection, que les conditions d'autorisation sont remplies (art. 6 al. 2 et 28 al. 4 LPTh ; voir également art. 58 al. 1 LPTh). Le renouvellement de l'autorisation peut être précédé d'une inspection (art. 29 al. 3 OAMéd).

L'OAMéd, à son art. 44, a chargé l'Institut d'édicter à cet égard des directives visant à garantir une pratique d'inspection uniforme en Suisse. Swissmedic a notamment, sur cette base, rédigé, et mis à disposition du public sur son site internet, la directive I-SMI.RL.01 du 1er décembre 2005, intitulée « Réalisation des inspections dans les entreprises qui fabriquent ou qui distribuent des médicaments ou qui prélèvent du sang », et la directive I-SMI.RL.02 « Description, harmonisation et fonctionnement du système suisse d'inspection des BPF/BPD applicable aux médicaments »,

du 12 novembre 2010 (https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/bewilligungen_zertifikate/betriebsbewilligungen/services-d-inspection.html).

7. Compétences de Swissmedic, de l'ISOPTh, et de leurs inspecteurs, en matière d'inspections

7.1. L'Institut est responsable des inspections effectuées en Suisse sous réserve des art. 30 et 34 al. 4 LPTh (art. 60 al. 1 LPTh). Il peut en tout temps ordonner ou effectuer lui-même des inspections, s'il le juge nécessaire (art. 42 al. 1 OAMéd). Il délègue aux services cantonaux les inspections visées aux art. 6 et 28 LPTh notamment, dans les domaines autres que « les médicaments immunologiques », « le sang et les produits sanguins », ainsi que « les procédés rarement utilisés qui requièrent des connaissances très spécifiques » (art. 60 al. 3 LPTh en lien avec l'al. 2). Les cantons peuvent associer des services régionaux d'inspection ou d'autres services cantonaux d'inspection ou encore l'Institut aux inspections visées à l'art. 60 al. 3 LPTh, ou les charger de telles inspections (art. 60 al. 5 LPTh). Sur cette base, les cantons de Fribourg, Genève, Jura, Neuchâtel, Valais et Vaud ont adopté, le 14 novembre 2005, une convention concernant l'exploitation d'un service régional, l'ISOPTh, chargé d'inspecter les entreprises de produits thérapeutiques situées sur le territoire des cantons signataires, dans le cadre de la délégation de compétences prévue à l'art. 60 al. 3 LPTh (art. 1 al. 2 de la convention ; voir à l'égard de ce paragraphe la directive I-SMI.RL.02).

7.2. Conformément aux exigences de l'art. 38 OAMéd, tant Swissmedic que l'ISOPTh sont accrédités selon la norme ISO 17020 par le Service d'accréditation suisse (SAS) et dispose d'un système d'assurance-qualité (voir notamment dossier A._____ pces 29 et 87 ou le site internet du SAS ; voir également la directive I-SMI.RL.01 ch. 5.10). Par ailleurs, aux termes de l'art. 39 OAMéd, les inspecteurs doivent être au bénéfice d'une formation universitaire complète appropriée ou justifier d'une formation équivalente ainsi que d'une expérience pratique (al. 1) ; ils doivent en outre être indépendants des entreprises qu'ils inspectent (al. 2 1ère phrase). En l'espèce, si l'inspecteur E._____, de Swissmedic, n'a pas fait l'objet de critiques de la part de la recourante quant à sa formation, telle que requise par la loi, et son indépendance, tel n'est pas le cas de G._____, inspecteur de l'ISOPTh, à qui A._____ a demandé, avant l'inspection de suivi, qu'il fasse état de sa formation dans le domaine d'activité de la recourante et clarifie son rôle dans le cadre d'une association financée par des entreprises pharmaceutiques dont les activités pourraient, selon

A._____, présenter de potentiels conflits d'intérêts avec ses propres activités (lettre du 25 septembre 2013 [dossier A._____ pce 62] ; voir également dossier A._____ pces 67 à 69). L'inspecteur G._____ s'est exécuté par courrier du 4 octobre 2013 (dossier A._____ pce 66), indiquant qu'il est au bénéfice d'un master en pharmacie, que dans ce cadre, il a notamment étudié la phytothérapie et l'aromathérapie et que par ailleurs, il a quitté son poste de trésorier de l'association susmentionnée à la fin de ses études. Concernant le respect de l'exigence d'indépendance des inspecteurs notamment, il convient d'ajouter qu'il constitue l'une des conditions sine qua non de l'obtention d'une accréditation selon la norme ISO 17020 (dossier A._____ pce 108 p. 14 ; voir également la norme ISO 17020 : https://www.cofrac.fr/documentation/INS-REF-02 ; directive I-SMI.RL.01 ch. 5.10), accréditation obtenue par Swissmedic et l'ISOPTh. Au demeurant, il sied de souligner que, quand bien même A._____ s'est plaint d'un risque de conflits d'intérêts, il n'a pas demandé la récusation de l'inspecteur ; il a au contraire explicitement accepté qu'il vienne inspecter l'établissement, en compagnie de la pharmacienne cantonale (courrier du 14 octobre 2013 [dossier A._____ pce 70]).

7.3. Le Tribunal constate par conséquent que tant Swissmedic que l'ISOPTh étaient en droit de et habilités à mener une inspection auprès de A._____, en lien avec la demande de ce dernier de renouveler son autorisation de fabrication et de commerce de gros de médicaments, et que leurs inspecteurs réalisent les conditions de l'art. 39 OAMéd. Par ailleurs, la présence de la pharmacienne cantonale aux côtés de l'inspecteur de l'ISOPTh lors de l'inspection de suivi, outre qu'elle a été accueillie favorablement par A._____, ne contrevient pas non plus aux règles en la matière puisque la convention du 14 novembre 2005 concernant l'ISOPTh prévoit à son art. 7 al. 1 cette possibilité. Enfin, concernant l'inspecteur en formation F._____, à qui la recourante reproche implicitement d'avoir pris une part active à l'inspection (TAF pce 1 p. 5), il convient de relever qu'une telle participation est prévue par la directive de Swissmedic I-SMI.RL.02, établie sur la base de l'art. 44 OAMéd. Le chiffre 5.8.6 définit en effet la notion d'inspection de formation comme étant un type d'inspection auquel assiste ou participe activement un inspecteur en formation et qui fait partie intégrante de la formation initiale ou continue des inspecteurs.

7.4. Il est le lieu de relever encore que dans son courrier du 16 janvier 2014 à tout le moins, puis dans une lettre du 11 février 2014 (dossier A._____ pces 88 et 95 ; voir également dossier A._____ pce 100 et TAF pce 1 p. 22 à 25), A._____ accuse l'inspecteur G._____ notamment d'avoir

violé son secret de fonction et la sphère privée. L'inspecteur aurait ainsi transmis à la recourante, lors de l'inspection de novembre 2013, un courrier de Swissmedic du 3 septembre 2004 adressé à une clinique tierce (dossier A._____ pce 73), ainsi qu'un message électronique et une déclaration, échangés entre D._____ et Swissmedic, datant de septembre et novembre 2004 (dossier A._____ pces 96 et 97). Dans le courrier du 3 septembre 2004, qui portait sur une demande d'octroi d'une autorisation d'exploitation, Swissmedic informait ladite clinique que D._____ correspondait aux exigences d'un responsable technique au niveau de sa formation, mais pas au niveau de son expérience dans le domaine de la fabrication de médicaments ; l'Institut sollicitait donc de la clinique des informations complémentaires au sujet de l'expérience de D._____. Dans le message électronique, du 22 septembre 2004, Swissmedic informait D._____ qu'il allait être accepté comme pharmacien responsable de la clinique précitée à condition qu'il confirme qu'il allait participer à un cours sur les BPF ; et dans sa déclaration du 29 novembre 2004, D._____ se disait prêt à suivre un cours de BPF.

Sur la base de ce qui précède, le Tribunal constate que l'accusation de violation du secret de fonction, respectivement de la sphère privée, est une simple allégation de partie, les pièces au dossier fournies par la recourante ne permettant pas d'établir avec certitude qu'elles proviennent effectivement de l'inspecteur G._____. Les échanges de courriers entre A._____ et la pharmacienne cantonale n'apportent pas plus d'éléments à ce sujet (voir notamment dossier A._____ pces 94, 95, 99, 100). En outre, il y a lieu de relever que ces documents n'ont pas porté et ne portent pas préjudice à la recourante. S'agissant en effet d'échanges de courriers entre différents intervenants et Swissmedic, il en résulte que leur contenu était connu de l'Institut de longue date, soit depuis 2004, ce qui n'a pas empêché ce dernier d'accepter pendant de nombreuses années D._____ comme pharmacien responsable de A._____ (voir à cet égard la recommandation du 7 novembre 2005 de l'Inspectorat romand de la fabrication des agents thérapeutiques et l'autorisation du 6 juin 2006 mentionnant D._____ comme responsable technique [dossier Swissmedic pces 36 à 41, 467 à 469]).

7.5. Le Tribunal ne voit donc pas à ce stade de motifs d'invalider les inspections menées par les services d'inspection de Swissmedic et de l'ISOPTh.

8. Processus d'inspection

8.1. Selon la directive I-SMI.RL.02, lorsqu'un élément déclenche une inspection, l'inspecteur prépare et effectue l'inspection en suivant des procédures écrites. Une fois l'inspection terminée, il rédige et envoie un rapport à l'entreprise inspectée. Celle-ci doit alors élaborer un plan de mesures correctives dans le délai fixé par l'inspecteur. Ce dernier évalue le plan et peut demander à ce qu'il soit amélioré et/ou exiger des informations ou des documents complémentaires. Lorsqu'il a terminé son évaluation du plan, l'inspecteur soumet une proposition à Swissmedic, ce qui marque la fin de l'inspection ; l'entreprise inspectée ne reçoit pas de copie de la proposition du service d'inspection (I-SMI.RL.02 ch. 5.7.1 et 5.7.8). Le service d'inspection est habilité à clôturer d'autorité une inspection si l'entreprise refuse ou n'est pas en mesure de remettre un plan de mesures correctives (I-SMI.RL.02 ch. 5.7.7). Tous les services d'inspection procèdent selon les dispositions énoncées dans la directive I-SMI.RL.01 (I-SMI.RL.02 ch. 5.7.3).

8.2. La directive I-SMI.RL.01 a pour objet de fixer les règles applicables en matière de réalisation des inspections dans les entreprises qui, notamment, fabriquent ou distribuent des médicaments et qui détiennent ou souhaitent obtenir une autorisation au sens de la LPTh, plus précisément des art. 5 ss LPTh (« Fabrication ») et des art. 28 et 29 LPTh (« Autorisation du commerce de gros »). Cette directive s'applique aux services d'inspection soumis à l'art. 60 LPTh, pour lesquels elle revêt un caractère contraignant (I-SMI.RL.01 ch. 4).

L'inspecteur a pour fonction de garantir le respect par les entreprises des directives et des principes des BPF et des BPD posés, y compris des dispositions légales applicables en matière d'autorisations. Les inspections générales selon les BPF et BPD, également appelées inspections de base, de routine ou périodiques, ont pour objet d'examiner l'ensemble ou une partie seulement des BPF et des BPD, et sont réalisées avant l'octroi d'une autorisation à l'entreprise, ainsi que de façon périodique et après l'octroi de ladite autorisation. Le service d'inspection compétent doit planifier les inspections afin de se familiariser avec l'entreprise concernée. Il est habilité à procéder à tout moment à des inspections et en avertit en principe l'entreprise au préalable (I-SMI.RL.01 ch. 5.2 et 5.3). Après l'inspection, l'inspecteur rend son rapport d'inspection (I-SMI.RL.01 ch. 5.7), lequel doit comporter notamment les observations découlant de cette inspection, les défauts constatés étant classés dans l'une des catégories suivantes : critiques, majeurs ou autres. Il y a lieu, en cas de défauts, de convenir de la date à laquelle l'entreprise devra soumettre ses propositions ainsi que du calendrier du plan d'action à respecter pour la mise en œuvre des

mesures visant à corriger les défauts soulignés dans le rapport. Après évaluation de ce plan de mesures correctives, le service d'inspection compétent enverra une proposition à la division de Swissmedic chargée de l'octroi des autorisations, indiquant si l'entreprise répond aux exigences posées en droit suisse en matière d'autorisation. Des réinspections, ou inspections de suivi, peuvent néanmoins s'avérer judicieuses afin de vérifier que les mesures correctives demandées à l'issue de l'inspection précédente ont dûment été introduites (I-SMI.RL.01 ch. 5.1 points 2 et 7, ch. 5.8, ch. 5.9).

8.3. Le Tribunal constate sur la base des actes au dossier que les services d'inspection de Swissmedic et de l'ISOPTh ont agi, lors du processus d'inspection, conformément aux règles décrites ci-dessus.

8.3.1. Ainsi, suite à la demande de renouvellement de l'autorisation d'exploitation du 14 avril 2011, déposée par A._____ (dossier Swissmedic pces 259 à 275), élément déclencheur, Swissmedic a décidé d'une inspection de base, dont a été avertie la recourante (voir notamment dossier A._____ pce 8). L'inspecteur E._____, en charge de cette inspection, a, dans un courrier du 17 avril 2012 (dossier Swissmedic pce 399), informé A._____ notamment des noms des inspecteurs qui seraient présents et des points sur lesquels porterait essentiellement l'inspection ; il a également requis, afin de préparer son inspection et comme la directive I-SMI.RL.01 lui en donne la possibilité (ch. 5.3), de la documentation telle que le Site Master File, les procédures opérationnelles standard (« standard operating procedures » ou SOP), l'organigramme actuel et une liste des changements majeurs intervenus depuis la dernière inspection.

8.3.2. Le 7 juin 2012, après l'inspection de base qui a eu lieu le 21 mai 2012, l'inspecteur E._____ a rendu un rapport d'inspection (I-SMI.RL.01 ch. 5.7), faisant état de déviations, notamment critiques, et fixant à A._____ un délai de quatre semaines pour soumettre à Swissmedic un plan de mesures visant à corriger les déviations observées et indiquant dans quels délais ces mesures seraient mises en œuvre (I-SMI.RL.01 ch. 5.8 ; dossier Swissmedic pces 385 à 391). Dans le rapport, A._____ était informé qu'une inspection de suivi aurait lieu après la correction des déviations, ce que les services d'inspection peuvent décider pour les entreprises dans lesquelles ont été constatés des défauts critiques (I-SMI.RL.01 ch. 5.1 point 7, ch. 5.8, ch. 5.9). A._____ a soumis à Swissmedic un plan de mesures correctives daté du 18 juillet 2012 (dossier Swissmedic pce 377), soit dans le délai prolongé par l'Institut au 15 août

2012 (courrier du 18 juillet 2012 [dossier Swissmedic pce 379]). Swissmedic, après avoir évalué le plan de mesures (I-SMI.RL.01 ch. 5.8 ch. 30), en a demandé un correctif (courrier du 23 juillet 2012 [dossier Swissmedic pce 375]), que A._____ lui a remis dans le délai imparti (correctif du 31 août 2012 [dossier Swissmedic pce 373]). Puis, dans sa décision du 1er octobre 2012 (dossier Swissmedic pce 371), l'Institut a accepté le plan de mesures corrigé par A._____ et indiqué en particulier qu'une inspection de suivi aurait lieu avant que l'autorisation d'exploitation ne soit renouvelée, celle-ci étant maintenue dans l'intervalle.

8.3.3. L'inspection de suivi a été effectuée le 11 novembre 2013, soit plus de 10 mois après le délai à fin 2012 proposé par A._____ et accepté par l'Institut pour mettre en œuvre les mesures correctives (voir dossier Swissmedic pces 377 et 375]). Elle a donné lieu à un rapport d'inspection du 22 novembre 2013 (dossier Swissmedic pces 333 à 341), dans lequel l'inspecteur relevait que deux déviations critiques en particulier n'avaient été que partiellement corrigées et priait A._____ de lui soumettre, d'ici au 22 décembre 2013, un plan de mesures correctives avec délai d'application. A._____ s'est exécuté par courrier du 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 189). Par correspondance du 23 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 187), l'inspecteur a fait diverses observations quant au plan de mesures correctives et fixé un délai au 15 janvier 2014 à A._____ pour lui faire parvenir un plan adapté à ses observations. En l'absence de réponse de A._____ dans le délai imparti, l'inspecteur, par lettre du 18 janvier 2014 (dossier A._____ pce 89), a envoyé un rappel, prolongeant le délai au 22 décembre (recte : 22 janvier 2014).

Il sied de relever que dans l'intervalle, par correspondance du 16 janvier 2014, soit après l'écoulement du délai du 15 janvier 2014, A._____ avait écrit à la pharmacienne cantonale, demandant notamment le report de tout délai jusqu'à ce qu'une traduction des règles PIC/S lui soit transmise et indiquant qu'il implémenterait toutefois les correctifs tels qu'annoncés dans le plan de mesures du 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pces 181 et 183 ; voir à cet égard TAF pce 1 p. 22). Ce faisant, il a implicitement refusé d'adapter son plan de mesures aux observations de l'inspecteur. Celui-ci, à défaut de réponse de A._____ dans le délai prolongé au 22 janvier 2014, a dès lors remis à Swissmedic, le 11 février 2014, sa proposition de révocation de l'autorisation d'exploitation, sans en adresser une copie à A._____, conformément aux directives I-SMI.RL.01 (ch. 5.8) et I-SMI.RL.02 (ch. 5.7.1, 5.7.7, 5.7.8 ; voir également le Manuel de qualité de l'ISOPTh [dossier A._____ pce 79]). A noter que même si l'inspecteur avait eu connaissance de la demande de report des délais adressée par la

recourante à la pharmacienne cantonale, il n'était pas tenu de l'admettre, d'autant que ni l'Institut, ni l'ISOPTh n'avaient à effectuer et remettre à A._____ une traduction officielle en français des règles PIC/S, et que la recourante ne pouvait raisonnablement s'y attendre (voir supra consid. 5.2).

8.3.4. Enfin, par préavis de décision du 3 mars 2014 (dossier Swissmedic pces 171 à 175), Swissmedic a informé A._____ qu'il entendait rejeter sa demande de renouvellement d'autorisation d'exploitation, préavis sur lequel la recourante s'est prononcée par détermination du 19 mai 2014 (dossier Swissmedic pces 89 à 137).

8.4. Par ailleurs, au vu de ce qui précède, le Tribunal ne peut suivre la recourante quand elle se plaint notamment de non-respect des délais et de harcèlement lorsque l'inspecteur G._____ refuse des délais de mise en place des correctifs annoncés (TAF pce 1 p. 22 notamment). En effet, comme le relève à juste titre l'autorité inférieure dans sa duplique du 1er juillet 2015 (TAF pce 26 p. 5), plusieurs délais ont été impartis à la recourante durant la procédure de renouvellement de l'autorisation. Ainsi, elle connaissait déjà depuis l'inspection de base du 21 mai 2012 les déviations, en particulier critiques, qu'elle avait à corriger et qu'elle s'était du reste engagée à corriger dans son premier plan de mesures correctives de juillet-août 2012. Elle disposait également de la période entre la notification du préavis et de la décision litigieuse pour prouver que les déviations avaient été corrigées : elle pouvait par exemple, à cette occasion, transmettre à Swissmedic des documents attestant de la mise en place de différentes procédures, voire même proposer une ultime inspection pour démontrer qu'elle avait corrigé des déviations.

9. But, déroulement et rapport d'inspection

La directive I-SMI.RL.01 fixe également le but d'une inspection, et règle son déroulement, ainsi que le contenu du rapport rendu ensuite de l'inspection.

9.1. Ainsi, l'objectif principal de l'inspection est d'établir si les divers composants du système d'assurance-qualité sont efficaces et à même d'assurer la conformité avec les principes des BPF et des BPD. Le rôle de l'inspecteur ne se limite donc pas à déceler des défauts ; il doit en outre s'efforcer de relier ses constatations à des explications en relation avec les exigences des BPF et des BPD.

9.2. Pour permettre cette évaluation de la conformité avec les conditions posées en matière d'autorisation, l'inspection générale de BPF et BPD comprend un certain nombre de modalités, comme la gestion de la qualité (principes du système d'assurance-qualité, etc.), le personnel (y compris compétences, formation, hygiène), les locaux et équipements, également en lien avec le stockage et les livraisons, la documentation, la fabrication (y compris formules de fabrication, etc.), la procédure de libération des lots et le rôle du ou des responsables, la procédure de traitement des réclamations et des retraits (I-SMI.RL.01 ch. 5.1 points 3, 6, 7).

Lors de l'inspection, une visite des locaux est effectuée, destinée à déterminer si l'agencement et la conception des installations et des équipements sont adaptés et si leur mode d'utilisation est conforme aux procédures opérationnelles visées. Tout le système de documentation, qui repose sur les spécifications, les formules de fabrication et les instructions concernant le traitement et le conditionnement, les procédures et les dossiers à toutes les étapes de la production, le contrôle de la qualité et les processus de distribution, doit être vérifié à l'aide d'exemples particuliers. Le système d'enregistrement et de contrôle des réclamations, le système de retraits de lots de médicaments, de même que le système d'auto-inspection de l'entreprise sont également examinés (I-SMI.RL.01 ch. 5.4). L'art. 43 OAMéd prévoit pour sa part que les inspecteurs peuvent par exemple exiger de l'entreprise de pouvoir inspecter un descriptif à jour de l'établissement (Site Master File), pénétrer dans chaque partie d'un établissement avec ou sans préavis et procéder, si nécessaire, à des prises de vue, copier des documents et prélever des échantillons de médicaments.

A l'issue de l'inspection, l'inspecteur résume son impression générale et ses conclusions à l'occasion d'une réunion finale avec les représentants de l'entreprise ; les anomalies constatées doivent être mentionnées pendant cette réunion afin que l'entreprise puisse dissiper d'éventuels malentendus et entreprendre les mesures correctives requises aussi rapidement que possible (I-SMI.RL.01 ch. 5.5).

9.3. Après l'inspection, l'inspecteur rend son rapport d'inspection (I-SMI.RL.01 ch. 5.7), lequel doit comporter des informations d'ordre général sur l'entreprise, sur ses activités et procédures opérationnelles, une description de la portée de l'inspection, une description de l'inspection elle-même et les observations qui en découlent. Les défauts constatés doivent être classés dans l'une des catégories suivantes :

– Défaut critique : il peut s'agir d'une irrégularité ayant provoqué ou comportant un risque non négligeable de fabrication ou de distribution d'un produit dangereux pour l'être humain, ou d'une combinaison de plusieurs défauts « majeurs » qui, pris séparément, ne sont pas critiques, mais qui ensemble peuvent constituer un défaut critique et qui, à ce titre, doivent donc être présentés comme tels ;
– Défaut majeur : il s'agit d'une irrégularité non critique qui représente par exemple une violation grave des BPF/BPD ou de toute autre exigence applicable, ou qui indique l'absence de procédures satisfaisantes pour assurer la libération de lots ou le non-respect de ses engagements par la personne responsable ;
– Autres défauts : toute irrégularité qui ne peut être jugée critique ou majeure mais qui révèle le non-respect des BPF/BPD ou de toute autre exigence applicable.

10. Inspection de base du 21 mai 2012

A la lecture du rapport d'inspection de l'inspecteur E._____ du 7 juin 2012 (dossier Swissmedic pces 385 à 391), le Tribunal constate que tant l'inspection du 21 mai 2012 que le rapport d'inspection respectent les règles décrites ci-dessus, considérant qu'il s'agit dans le cas présent d'une petite entreprise, dont le personnel comprend trois personnes seulement et qui exerce ses activités sur un seul site.

10.1. Ainsi, l'inspection a porté sur l'organisation et les responsabilités, sur le système d'assurance-qualité, le personnel, la documentation, en particulier sur les protocoles de fabrication et des classeurs relatifs à la numérotation des lots et à la documentation des produits défectueux, sur les locaux et équipements, sur la fabrication – aucune production n'étant toutefois en cours lors de l'inspection –, sur le contrôle de qualité, les systèmes informatiques et le stockage ; la distribution au client se faisant généralement par courrier postal dès la production terminée, la livraison et le transport n'ont pas été inspectés (I-SMI.RL.01 ch. 5.1 et 5.4 ; section B. du rapport d'inspection). La section B.5 du rapport montre qu'au cours de l'inspection, ou à son issue, l'inspecteur était accompagné de I._____, directeur de A._____ et responsable de l'assurance-qualité, et que des questions ont pu être discutées durant l'inspection ou à son terme (I-SMI.RL.01 ch. 5.5). Concernant le responsable technique, D._____, le rapport d'inspection le fait figurer parmi les participants à l'inspection (section A.1). Toutefois, la recourante, dans son mémoire de recours (TAF pce 1 p. 5), déclare que D._____ est arrivé à 14h00 […] et que l'inspecteur E._____, alors qu'il avait indiqué que l'inspection prendrait

toute la journée, a mis un terme à son inspection à 14h10 (14h20 selon les notes de l'inspecteur E._____ [dossier A._____ pces 36 et 37]), après avoir brièvement informé le responsable technique de ses conclusions. L'inspection se serait dès lors déroulée en l'absence du responsable technique (voir à cet égard courrier de A._____ à B._____, du 12 novembre 2012, et document daté du 21 mai 2012 « A qui de droit », signé par D._____ [dossier A._____ pces 12 et 43]). Il convient de relever à cet égard que la directive I-SMI.RL.01 indique que l'inspecteur doit « en principe » rencontrer toutes les personnes-clés de l'entreprise ; par ailleurs, elle ne prévoit pas que l'inspection doive se passer en compagnie de ces personnes. Dès lors, s'agissant d'une petite entité telle que la recourante, on ne saurait mettre en doute la valeur d'une inspection qui s'est déroulée en présence du directeur et fondateur de l'entreprise, par ailleurs « Heilpraktiker » diplômé, ayant une longue expérience en médecine naturelle et chinoise ainsi qu'avec les substances utilisées par A._____ (section B.3 et dossier A._____ pce 20), pour le motif que le responsable technique n'aurait été rencontré que lors de la réunion finale. A cela s'ajoute le fait que la recourante et son responsable technique avaient l'occasion, dans le cadre du plan de mesures correctives requis par l'inspecteur (dossier Swissmedic pce 377), d'exposer les erreurs ou imprécisions qu'aurait commises l'inspecteur lors de son inspection ou figurant dans son rapport, ce qu'ils n'ont pas fait.

10.2. Quant au rapport d'inspection du 7 juin 2012, dans sa forme, il contient, ainsi que le prévoit la directive I-SMI.RL.01 (ch. 5.7), l'adresse de l'entreprise, l'autorisation dont elle bénéficie, les participants à l'inspection, la raison de l'inspection et les domaines inspectés, les bases légales sur lesquelles repose cette inspection (section A.1), de même qu'une description de l'établissement et de ses activités, soit en particulier le type de produits fabriqués (section A.2). Puis vient un résumé de l'inspection avec les observations effectuées dans chaque domaine examiné, tel qu'énuméré au considérant précédent (voir supra consid. 10.1 ; section B.), observations que l'inspecteur a ensuite liées aux exigences en matière de BPF et de BPD, qu'elles figurent dans la loi, l'ordonnance ou encore dans le Guide PIC/S, pour aboutir à une liste de déviations classées selon les trois catégories « critique », « majeur » ou « autre » (section C.). Enfin, dans la section D., l'inspecteur a donné des consignes pour la correction de certaines déviations, ainsi qu'une recommandation, tandis que la section E. conclut le rapport en faisant le point sur le ou les principales déviations, en fixant un délai pour le dépôt du plan de mesures correctives et en informant A._____ que la décision définitive quant au maintien de

l'autorisation d'exploitation serait communiquée après évaluation du plan de mesures correctives des déviations et inspection de suivi.

10.3. S'agissant du fond, le rapport d'inspection fait état de six déviations, dont deux déviations critiques, trois majeures et une « autre ». La première déviation critique se rapporte au système d'assurance de la qualité : bien que l'inspecteur ait constaté que des éléments faisant partie d'un système d'assurance qualité, tels que les protocoles de fabrication, l'identification par numéros de lot des substances utilisées, le classement des bulletins d'analyse délivrés par les fournisseurs, etc., ont été mis en place, il relève qu'il n'existe pas de système d'assurance qualité selon les règles de BPF et BPD, en violation des art. 6 al. 1 let. b LPTh et 7 al. 1 let. a et f OAMéd. La seconde déviation critique concerne le responsable technique, qui, selon l'inspection, n'assure pas correctement ses responsabilités, décrites à l'art. 5 al. 1 et 2 et à l'art. 10 al. 1 OAMéd. Les déviations majeures et « autre » se rapportent au contrat entre A._____ et son responsable technique, qui ne serait ni à jour, ni complet (« majeure »), au « Site Master File » qui ne se baserait pas sur le modèle PIC/S (« autre »), à l'appareil pour la fabrication d'eau purifiée, qui ne se trouverait pas dans un environnement acceptable (« majeure »), et au fait que plusieurs huiles essentielles périmées auraient été observées (« majeure »).

La recourante, dans son mémoire de recours, conteste ces déviations (TAF pce 1 p. 7 à 9) et relève qu'un certain nombre d'erreurs figureraient dans le rapport d'inspection du 7 juin 2012, telles que, par exemple, l'organigramme, qui n'existerait pas selon l'inspecteur E._____ alors qu'il se trouverait dans le Site Master File selon la recourante, le fait qu'il faudrait passer par un cabinet thérapeutique pour accéder aux locaux de A._____ et le fait que des substances chimiques seraient stockées dans le réfrigérateur servant à refroidir les suppositoires (TAF pce 1 p. 7).

10.3.1. Concernant les deux déviations critiques, la recourante fait valoir que l'ensemble des inspections précédant celle du 21 mai 2012 (voir supra Faits A. et B.) montre qu'elle dispose d'un système d'assurance de la qualité et que le responsable technique assume correctement ses responsabilités (TAF pce 1 p. 8). Ce que révèlent toutefois les inspections passées, c'est que, selon l'inspecteur en charge à l'époque, le statut BPF de A._____ était considéré comme conforme au moment où ces inspections étaient réalisées, soit en dernier lieu en octobre 2007. Or, il ne suffit pas que les conditions d'octroi d'une autorisation d'exploitation soient remplies à un moment donné. Elles doivent l'être en tout temps, raison pour laquelle la conformité des activités d'une entreprise aux conditions d'octroi

d'une autorisation est examinée régulièrement par le biais des inspections (arrêt du Tribunal fédéral 9C_659/2010 du 16 février 2011 consid. 2.2.4). De plus, ce n'est pas parce que les conditions d'octroi d'une autorisation sont réalisées à un moment donné qu'il faut en déduire qu'elles le sont et le seront toujours.

La recourante produit en outre un document intitulé « Rapport de contrôle du pharmacien responsable » (dossier A._____ pce 21) et soutient que ce type de rapport prouverait que le pharmacien responsable libérerait les lots des produits fabriqués par l'entreprise, contrairement aux conclusions de l'inspecteur E._____ (TAF pce 1 p. 8). Or, si cette pièce, vierge de toute inscription, montre que A._____ a établi un document qu'il appartiendrait au pharmacien responsable de remplir pour attester qu'il a procédé à un certain nombre de contrôles relatifs à l'ordonnancier, aux protocoles de fabrication, au suivi des lots, etc., elle n'établit en aucun cas que le pharmacien responsable libère effectivement les produits fabriqués. Du reste, l'Institut, dans sa réponse du 4 février 2015 (TAF pce 8 p. 7), se fondant d'ailleurs sur la Ph. Helv., indique que ce formulaire ne fait état que des confirmations globales des contrôles et libérations effectués, mais ne permet pas de prouver qu'un lot précis a véritablement fait l'objet d'une libération sur la base d'un contrôle, ce que la Ph. Helv. exige pourtant (chap. 20.1.4.6 et 20.1.4.8, 11e édition).

10.3.2. S'agissant des déviations majeures, le Tribunal note, à la lecture du rapport d'inspection de suivi du 22 novembre 2013, qu'elles ont toutes été corrigées par la recourante à satisfaction des services d'inspection (dossier Swissmedic pces 333 à 341 p. 6 et 7), puisque l'inspecteur G._____ mentionne qu'un accord de collaboration entre A._____ et D._____, responsable technique, a été signé le 1er janvier 2013 (p. 6 en haut), que le système d'eau se trouve dans un local dédié (p. 4) et qu'un contrôle des stocks a été effectué fin 2012, les contenants ayant passés la date d'expiration ayant été retirés (p. 6).

10.3.3. Reste la déviation relative au « Site Master File », qualifiée de « autre », qui, au même titre que les erreurs qui figureraient, selon la recourante, dans le rapport du 7 juin 2012, ne s'avère pas pertinente s'agissant de juger du respect, par A._____, des conditions d'octroi de l'autorisation requise, puisque seules les deux déviations critiques fondent le refus de Swissmedic de renouveler l'autorisation de A._____.

10.3.4. Le Tribunal constate enfin que la recourante a proposé, dans son plan de mesures du 18 juillet 2012, complété le 31 août 2012 (dossier

Swissmedic pces 377 et 373), de procéder à la correction de toutes les déviations, y compris critiques, relevées dans le rapport d'inspection du 7 juin 2012. Elle n'a à cette occasion ni contesté les déviations observées, ni fait état d'inexactitudes dans le rapport d'inspection. Elle n'a pas non plus déposé de réclamation formelle auprès des services d'inspection ou formé recours contre la décision du 1er octobre 2012 (dossier Swissmedic pce 371), par laquelle l'Institut, acceptant le plan de mesures corrigé par A._____, lui fixait des émoluments de CHF 1'800.-. Enfin, elle n'a pas apporté, à l'appui de son recours, d'éléments de nature à établir que l'inspecteur E._____ aurait procédé à des observations erronées ou incomplètes.

10.4. Au vu de ce qui précède, le Tribunal ne voit pas de raisons de s'écarter des conclusions du rapport d'inspection du 7 juin 2012. Il y a lieu de noter à cet égard que de jurisprudence constante, l'évaluation du statut BPF et BPD d'un établissement par un service d'inspection, tel que celui de Swissmedic ou l'ISOPTh, constitue une expertise au sens de l'art. 12 let. e PA, dont on ne saurait s'écarter sans motifs impératifs, et que les inspecteurs disposent d'une marge d'appréciation exceptionnellement large pour déterminer la portée d'une inspection et vérifier le statut BPF et BPD d'un établissement (JAAC 2006 n° 22 p. 368 consid. 5.1 et 5.2).

11. Inspection de suivi du 11 novembre 2013

Le Tribunal parvient à la même conclusion concernant l'inspection de suivi réalisée le 11 novembre 2013 par l'ISOPTh et le rapport d'inspection qui en a résulté, daté du 22 novembre 2013 (dossier Swissmedic pces 333 à 341).

11.1. Ainsi, l'inspection, clairement qualifiée d'inspection de suivi de l'inspection du 21 mai 2012 (section A.2.1 du rapport d'inspection), a porté en particulier sur le système d'assurance de la qualité, le personnel, les locaux et équipements, la documentation, les activités de production – contrôlées notamment sur la base de la documentation à disposition et de la fabrication d'une préparation magistrale requise quelques jours plus tôt par la pharmacienne cantonale (section B.1.5) –, le contrôle de qualité, les contrats de sous-traitance dans le cadre de la fabrication, la distribution, les réclamations et rappels de produits, les systèmes informatiques et, s'agissant d'une inspection de suivi, les déviations de l'inspection précédente (I-SMI.RL.01 ch. 5.1 et 5.1 ; section B.). La section A.1.3 du rapport indique que l'inspecteur a rencontré le directeur de A._____,

I._____, et sa collaboratrice, J._____, ainsi que le pharmacien responsable, D._____, ce que la recourante ne conteste pas.

11.2. Dans sa forme, le rapport d'inspection du 22 novembre 2013 contient l'adresse de l'entreprise, l'autorisation dont elle bénéficie, les participants à l'inspection, les bases légales et standards sur lesquels repose cette inspection (section A.1), le but de l'inspection et les domaines couverts par l'inspection (section A.2), de même qu'une description des activités de l'établissement, soit en particulier le type de produits fabriqués (section A.4). Puis vient un résumé de l'inspection avec les conclusions de l'inspecteur dans chaque domaine examiné (voir supra consid. 11.1 ; section B.), conclusions mises en relation avec les déviations observées lors de l'inspection de base (section B.1.11) et avec les exigences en matière de BPF et de BPD, pour aboutir à une liste de déviations classées selon les trois catégories « critique », « majeur » ou « autre » (section B.2). Enfin, dans les sections B.3 et C., l'inspecteur conclut le rapport en faisant le point sur le ou les principales déviations, en indiquant qu'un préavis sera donné à Swissmedic concernant l'autorisation d'exploitation et en fixant un délai pour le dépôt d'un plan de mesures correctives.

11.3. S'agissant du fond, le rapport d'inspection du 22 novembre 2013, notant d'abord les déviations relevées durant l'inspection précédente et que la recourante a corrigées (section B.1.11 ; contrat entre A._____ et D._____, système d'eau se trouvant dans un local dédié et contrôle des stocks d'huiles essentielles : voir supra consid. 10.3.2), fait ensuite état, dans le tableau final (section B.2), de dix déviations, décrites et motivées plus en détails dans les paragraphes précédents du rapport (section B.1), aux exigences figurant dans les textes légaux et/ou dans les standards BPF et BPD s'appliquant à la recourante. Il convient de relever à cet égard que six des dix déviations retenues par l'inspecteur, dont une des deux déviations critiques à la base de la décision litigieuse, ont été considérées comme telles en application des règles de la Ph. Helv., dans sa version en vigueur au moment de l'inspection (11^{e} édition et supplément 11.1 en vigueur au 1er septembre 2013), comme l'a réclamé à maintes reprises A._____ (voir supra consid. 4.1.2). Ce dernier ne saurait donc se plaindre d'avoir été évalué sur la base de règles de BPF et de BPD qu'il juge inadaptées à ses activités. Il y a lieu de rappeler en outre que les inspecteurs disposent d'une marge d'appréciation exceptionnellement large pour déterminer la portée d'une inspection et vérifier le statut BPF et BPD d'un établissement (voir supra consid. 10.4).

11.3.1. Pour se voir délivrer une autorisation de fabrication et de commerce de gros de Swissmedic, un établissement doit disposer, en vertu de la loi et de son ordonnance d'exécution sur les autorisations dans le domaine des médicaments, d'un système approprié d'assurance de la qualité, ainsi que d'un responsable technique (art. 6 al. 1 let. b et 28 al. 2 let. b LPTh ; art. 3 al. 1 let. a et c, et art. 7 al. 1 let. a et d OAMéd). Or, sur ces deux points, l'inspecteur G._____ a constaté des déviations, qu'il a qualifiées de « critiques », et c'est précisément sur ces deux déviations que l'autorité inférieure s'est fondée, dans la décision entreprise, pour conclure que les conditions d'octroi de l'autorisation d'exploitation n'étaient plus remplies et pour rejeter en conséquence les demandes de renouvellement de cette autorisation. Dans cette mesure, le Tribunal va limiter son examen aux deux déviations critiques précitées.

11.3.2. Déviation liée au système d'assurance de la qualité

11.3.2.1 S'agissant du système d'assurance de la qualité, l'inspecteur G._____ a constaté, se référant aux art. 6 al. 1 let. b LPTh et 7 al. 1 let. a et f OAMéd, :

a. qu'il n'existait pas de procédure écrite claire pour gérer les retours ni de zone dédiée dans le lieu de stockage pour ces retours,
b. qu'il n'y avait pas de procédure écrite pour le traitement des plaintes internes ou externes, ni de système pour tracer ces plaintes éventuelles,
c. qu'il n'y avait pas de procédure en place pour traiter les non-conformités (déviations) rencontrées, que ce soit à la réception des produits, lors du conditionnement ou de la fabrication, ni de système de suivi de ces déviations,
d. qu'il n'y a pas de procédure en place pour décrire la libération des matières premières autres que les huiles essentielles, et
e. qu'il n'y a pas de procédure pour documenter les rappels de lots éventuels.

11.3.2.2 Or, si les art. 6 al. 1 let. b LPTh et 3 al. 1 let. a OAMéd pour la fabrication, et 28 al. 2 let. b LPTh et 7 al. 1 let. a OAMéd pour le commerce de gros exigent un système opérationnel d'assurance-qualité, ils ne décrivent pas plus avant ce qui constitue un tel système. Il s'agit pour cela de se référer aux règles des BPF et des BPD auxquelles renvoient la loi et

l'OAMéd (voir supra consid. 4.1.3 et 4.2), et plus précisément en l'espèce, comme cela ressort de la décision litigieuse (dossier Swissmedic pces 79 à 87 p. 7), à la partie II du Guide PIC/S, dans son édition en vigueur au moment de l'inspection de suivi (10e édition, PE 009-10 [Part II]), dédiée aux BPF des principes actifs végétaux (« Good Manufacturing Practice for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients » [APIs]), et aux lignes directrices 94/C 63/03, ainsi qu'à celles, plus récentes, du 5 novembre 2013.

Ainsi, s'agissant des retours (a.), les art. 6 et 22 des lignes directrices 94/C 63/03 prévoyaient que « des procédures écrites doivent décrire les différentes opérations susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des médicaments ou les activités de distribution : réception et contrôle des fournitures, stockage, nettoyage et entretien des locaux […], retraits de médicaments des stocks vendables, […], produits renvoyés, plans de rappel, etc. ; ces procédures doivent être approuvées, signées et datées par le responsable du système de qualité », et que « les médicaments non défectueux qui ont été renvoyés doivent être entreposés séparément des stocks destinés à la vente pour empêcher leur redistribution jusqu'à ce qu'une décision ait été prise quant à leur sort ». L'art. 6.1 1ère phrase des lignes directrices du 5 novembre 2013 exige que toute plainte, tout retour, […] soient enregistrés et traités avec soin, selon des procédures écrites, tandis que l'art. 6.3 précise que les médicaments retournés doivent être traités selon une procédure écrite fondée sur le risque prenant en compte le produit concerné, les conditions de stockage spéciales et le temps qui s'est écoulé depuis sa première expédition. Quant aux art. 14.50 et 14.52 PIC/S PE 009-10 Part II, ils disposent que « returned intermediates or APIs should be identified as such and quarantined », et que « records of returned intermediates or APIs should be maintained ».

Concernant les plaintes (b.), les art. 15.10 et 15.11 PIC/S PE 009-10 Part II indiquent que « all quality related complaints, whether received orally or in writing, should be recorded and investigated according to a written procedure » et que « complaint records should include any follow-up action taken ». L'art. 6.2 des lignes directrices du 5 novembre 2013 prévoit en particulier que les plaintes seront enregistrées et mentionneront tous les détails originaux et que toute plainte relative à la distribution fera l'objet d'une enquête approfondie visant à identifier l'origine ou le motif de la plainte ; le cas échéant, après enquête et évaluation de la plainte, des mesures de suivi appropriés seront prises […].

Le traitement des déviations ou non-conformités (c.), que le glossaire PIC/S PE 009-10 Part II définit comme étant « a departure from an approved instruction or established standard », fait l'objet de différentes règles. Ainsi l'art. 2.16 PIC/S PE 009-10 Part II, dans la partie « Principles », prévoit que « any deviation from established procedures should be documented and explained ; critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented », tandis que l'art. 6.53 PIC/S PE 009-10 Part II, relatif à la production de lot, dispose que « written procedures should be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications ; the investigation should extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation ».

Quant à la nécessité d'une procédure écrite pour décrire la libération des matières premières autres que les huiles essentielles (d.), elle ressort de l'art. 7.10 PIC/S PE 009-10 Part II qui prévoit qu'il faut des procédures écrites décrivant « the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of materials ».

Enfin, concernant les rappels de lots (e.), l'art. 15.13 PIC/S PE 009-10 Part II requiert « a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API should be considered ». L'art. 15.14 PIC/S PE 009-10 Part II precise que « the recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information, how a recall should be initiated, who should be informed about the recall, and how the recalled material should be treated » (voir également art. 25 ss des lignes directrices 94/C 63/03 et 6.5 des lignes directrices du 5 novembre 2013).

De manière générale, des procédures écrites, ainsi qu'un système de suivi des travaux effectués, que Swissmedic reproche à la recourante de ne pas avoir mis en place (dossier Swissmedic pces 79 à 87 p. 7), sont prescrits pour la fabrication (art. 6.40 et 6.50 PIC/S PE 009-10 Part II), le conditionnement (art. 9.40 [« There should be documented procedures designed to ensure that correct packaging materials and labels are used »] et 9.45 PIC/S PE 009-10 Part II) et la réception (art. 7.10 et 6.30 PIC/S PE 009-10 Part II ; art. 6 et 10 des lignes directrices 94/C 63/03 ; art. 3.2 7e par. et 5.4 1er et 2e par. des lignes directrices du 5 novembre 2013).

Force est de constater dès lors que les déviations observées lors de l'inspection de suivi sont des manquements aux dispositions applicables au titre de règles de BPF et BPD auxquelles renvoie en particulier l'OAMéd.

11.3.2.3 A cet égard, la recourante rétorque dans son mémoire de recours (TAF pce 1 p. 19) que son système d'assurance de la qualité a fait ses preuves et que l'ensemble des inspections antérieures à l'inspection de 2012 a systématiquement conclu à la conformité et à l'adéquation de ce système. Le Tribunal a déjà répondu à cet argument au considérant 10.3.1 et y renvoie.

Elle soutient en outre que l'inspecteur G._____ se réfère de manière non pertinente à l'art. 7 al. 1 let a et f OAMéd car la recourante n'importerait pas de médicaments prêts à l'emploi (TAF pce 1 p. 19). Or, si l'art. 7 al. 1 OAMéd s'adresse bien à « quiconque demande une autorisation d'importer des médicaments prêts à l'emploi » avant de lister les conditions à remplir, l'al. 2 précise que « quiconque demande une autorisation de faire le commerce de gros de médicaments », ce qui est le cas de la recourante, « doit satisfaire aux exigences visées à l'al. 1 let. a à h ». C'est donc à juste titre que l'inspecteur s'est fondé en l'occurrence sur l'art. 7 al. 1 OAMéd.

S'agissant des réclamations et des retours (a.), A._____ indique qu'une procédure écrite à ce propos aurait été montrée à l'inspecteur G._____ et à la pharmacienne cantonale, et que le rapport d'inspection du 7 juin 2012 mentionne le classeur destiné à documenter les non-conformités (TAF pce 1 p. 19). Dans son rapport d'inspection du 22 novembre 2013, l'inspecteur G._____ note effectivement qu'un grand nombre de procédures lui ont été remises, mais relève expressément à cet égard que des aspects du système de qualité font défaut, et en particulier les procédures pour documenter les retours et les plaintes, de même qu'un système pour les tracer (dossier Swissmedic pces 333 à 341 section B.1.1). Quant au rapport du 7 juin 2012, il mentionne bien un « classeur servant à la documentation des produits défectueux », mais signale qu'il est vide. Au demeurant, un classeur pour documenter les retours et les plaintes ne saurait tenir lieu de procédure écrite (dossier Swissmedic pces 385 à 391 section B.4).

D'ailleurs, toujours au sujet des retours, la recourante signale dans son mémoire de recours (TAF pce 1 p. 30) qu'elle dispose dorénavant d'une procédure écrite conformément à son plan de mesures correctives du 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 189), la procédure 1 intitulée « Non-conformité », qui sert également à régler les plaintes internes ou

externes (b.) et les non-conformités (c. ; dossier A._____ pce 111). Cette procédure, datée du 20 février 2014, donc postérieure au rapport d'inspection du 22 novembre 2013, et produite en procédure de recours, a été examinée par Swissmedic, lequel lui reproche, dans sa réponse du 4 février 2015 (TAF pce 8 haut de la p. 8), de ne contenir aucun système d'annonce. Or, comme le relève à juste titre l'autorité inférieure, l'art. 59 LPTh dispose clairement que quiconque fabrique des produits thérapeutiques ou en distribue qui sont prêts à l'emploi doit mettre en place un système d'annonce à l'Institut de tout effet indésirable ou incident (al. 1 let. a et b ; voir également à cet égard l'art. 13 al. 1 de la Directive 2003/94/CE). Un tel système n'est pas prévu dans la procédure 1. Dans sa réplique du 22 avril 2015 (TAF pce 17 p. 6), la recourante prétend que Swissmedic se réfèrerait à un document inadéquat, que la procédure de pharmacovigilance (procédure 2) ne peut être confondue avec la procédure 1 et que les instructions présentes dans la procédure 2 ne se trouvent pas dans la procédure 1. Il faut toutefois souligner à ce propos que c'est la recourante elle-même qui a versé au dossier la procédure 1, affirmant qu'elle règle les retours, les plaintes et les non-conformités ; elle n'a pas produit par contre la procédure 2 en annexe de sa réplique, et n'a pas dit non plus que cette procédure contenait le système d'annonce absent de la procédure 1. Or, si en vertu de la maxime inquisitoire, l'autorité définit les faits et apprécie les preuves d'office et librement (art. 12 PA), les parties doivent collaborer à l'établissement des faits et à l'instruction de la cause (art. 13 PA) ; en particulier, il appartient à l'établissement requérant une autorisation de démontrer qu'il remplit les conditions d'octroi de cette autorisation (voir supra consid. 4.1.3 ; JAAC 2006 n° 22 p. 368 consid. 4). Par ailleurs, le processus tel que décrit dans la procédure 1 ne paraît pouvoir valablement s'appliquer que dans les cas d'une non-conformité détectée concernant une matière, une fourniture ou un produit utilisé dans le cadre de la production (voir la troisième page, point 5 ; Détection d'une non-conformité : « Si applicable, écarter de la chaîne de production, etc. »). On ne voit pas comment il permettrait de gérer des retours de produits fabriqués par A._____ ou le traitement de réclamations sur la qualité d'un produit. La procédure 1 fait enfin référence à une zone temporaire de quarantaine à définir si cela est nécessaire, ce qui peut suffire pour correspondre à l'exigence de l'art. 14.50 PIC/S PE 009-10 Part II.

Concernant la libération des matières premières (d.), la recourante indique qu'elle dispose d'une procédure écrite concernant l'ensemble des matières premières, la procédure I, qu'elle verse au dossier (dossier A._____ pce 82, identique à pce 109), et qu'elle possède également une procédure

décrivant le processus général amenant à l'identité des matières premières, la procédure II (dossier A._____ pce 110 ; TAF pce 1 p. 19 et 28). Or, le document I, révisé le 17 octobre 2013, a été examiné lors de l'inspection du 11 novembre 2013 ; l'inspecteur avait relevé à son sujet que la libération des matières premières se limitait à rentrer le numéro de lot du fournisseur ainsi que la date d'expiration fournisseur dans le logiciel informatique (dossier Swissmedic pces 333 à 341 section B.1.1), ce qui ressort effectivement du point 7 de la deuxième page du document I. Quant à la procédure II, datée du 20 février 2014, donc postérieure au rapport d'inspection du 22 novembre 2013, et produite en procédure de recours, Swissmedic s'est exprimé à son égard dans sa réponse du 4 février 2015 (TAF pce 8 bas de la p. 7 et p. 8 en haut). Il lui reproche de ne prévoir, en guise de contrôle d'identité pour les matières premières, que des examens organoleptiques, alors que pour nombre d'huiles essentielles, la Ph. Helv. contient des monographies assorties de contrôles d'identité allant au-delà d'un examen organoleptique, des examens chromatographiques étant nécessaires pour l'identification de certaines plantes. Les extraits de la Pharmacopée européenne joints par l'Institut à sa réponse montrent effectivement que pour certaines huiles, des examens par chromatographie sont indiqués. Dans sa réplique du 22 avril 2015 (TAF pce 17 bas de la p. 5 et haut de la p. 6), la recourante rétorque en citant le chapitre 21.1.6 des Commentaires concernant les règles de BPF de médicaments en petites quantités de la Ph. Helv., selon lequel « lorsque le risque est faible et que d'autres caractéristiques sont présentes (odeur typique, couleur, morphologie), on peut renoncer aux analyses et se contenter d'un examen organoleptique » ; ainsi, il n'y aurait pas d'obligation à appliquer une autre méthode d'identification. A._____ déclare ensuite que la chromatographie en couche mince ne permet qu'un examen grossier des huiles essentielles, inapproprié à un cadre pharmaceutique sérieux, mais qu'il a été « le premier producteur d'huiles essentielles au monde à se doter de moyens analytiques performants tels que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) afin de pouvoir investiguer la réalité chimique des huiles essentielles », démarche ayant permis d'établir un standard de qualité sans précédent dans le domaine d'activités de A._____. A la lecture de ce qui précède, le Tribunal se demande pourquoi la recourante, qui dispose selon toute apparence d'une méthode d'identification des huiles essentielles très performante, n'a pas ajouté dans sa procédure II des examens par GC/MS. Car, comme cela ressort du chapitre 21.1.6 de la Ph. Helv. cité par la recourante, il peut être renoncé à une autre méthode d'identification que l'examen organoleptique, mais seulement si le risque est faible, ce que A._____ ne saurait assurer dans tous les cas

concernant les huiles essentielles (voir à cet égard, dans la réponse de Swissmedic du 4 février 2015, le paragraphe sur les raisons scientifiques d'exiger le respect des BPF [TAF pce 8 p. 5 3e paragraphe]).

Quant à la procédure relative au rappel de lots (e.), datant également du 20 février 2014 et produite en procédure de recours (procédure 3 ; dossier A._____ pce 112 ; TAF pce 1 p. 30), le même reproche qu'à la procédure 1 peut lui être fait, dans la mesure où elle ne contient aucun système d'annonce. Or, l'art. 15.14 PIC/S PE 009-10 Part II prévoit que « the recall procedure should designate who should be […] informed about the recall […] », et l'art. 13 al. 1 de la Directive 2003/94/CE, par exemple, dispose en particulier que « le fabricant informe l'autorité compétente de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament […] ». L'art. 15.14 PIC/S PE 009-10 Part II prévoit encore que « the recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information » (voir également art. 25 des lignes directrices 94/C 63/03) ; or, la procédure 3 indique à son point 2 « Champ d'application » qu'elle s'applique à « toute personne habilitée à rappeler un lot », mais ne dit pas qui est cette personne.

S'agissant enfin des procédures écrites, ainsi que du système de suivi des travaux effectués, dont la recourante ne disposerait pas pour la fabrication, le conditionnement et la réception, A._____ dans son recours (TAF pce 1 p. 28 ss ch. 120 let. b, c, d, i, j, k), citant les articles des PIC/S PE 009-10 Part II auxquels se réfère l'Institut dans le décision entreprise (dossier Swissmedic pces 79 à 87 p. 7), répond qu'il ne fabrique pas par lot (« batch ») au sens de la Ph. Helv., mais qu'il fabrique des préparations magistrales à la demande, soit des médicaments fabriqués ad hoc au sens de la Ph. Helv. Il continue ensuite de se référer à la Ph. Helv. (supplément 11.1) pour montrer en substance que les constats de Swissmedic sont faux, que les règles sur lesquelles l'Institut se fonde sont inappropriées et qu'il remplit les conditions nécessaires au renouvellement de son autorisation. Il sied de relever pourtant que la recourante, bien qu'elle affirme ne pas fabriquer par lot, a mis en place une procédure de rappel de lot après l'inspection de suivi et le rapport du 22 novembre 2013 faisant état de l'inexistence d'une telle procédure. Or, on peut se demander pourquoi elle établirait une procédure de rappel de lot si elle n'en fabriquait pas. En outre, il faut rappeler que dans la mesure où la recourante a sollicité le renouvellement d'une autorisation d'exploitation octroyée par Swissmedic, ce sont les conditions d'octroi de ce type d'autorisation que la recourante doit remplir ; suivre les prescriptions de la Ph. Helv. ne saurait y suffire (voir supra consid. 4.1.2, 4.1.3 et 4.2).

11.3.3. Déviation liée au responsable technique

11.3.3.1 S'agissant de la seconde déviation, qualifiée de « critique », l'inspecteur a constaté, à l'occasion de la fabrication d'une préparation magistrale, qu'aucune attestation écrite de la libération par le responsable technique n'était disponible et que c'était la même personne qui fabriquait et libérait (rapport du 22 novembre 2013, section B.1.5 [dossier Swissmedic pces 333 à 341 p. 5]). Tout comme l'inspecteur E._____ dans le rapport d'inspection du 7 juin 2012 (dossier Swissmedic pces 385 à 391 p. 7), l'inspecteur G._____ a dès lors indiqué dans le tableau des déviations (section B.2) une déviation au chapitre 20.1.6.5 de la Ph. Helv.

11.3.3.2 Ce chapitre dispose que « le responsable technique répond de la qualité des médicaments fabriqués et documente leur libération ; à cet effet, il examine en particulier les documents de fabrication et de contrôle. En les libérant, il confirme la conformité des médicaments aux spécifications et aux procédés de fabrication en vigueur, ainsi que le respect des règles de BPF ». Au chapitre 21.1.6, les Commentaires concernant les règles de BPF de médicaments en petites quantités de la Ph. Helv. notent que « le responsable technique est toujours responsable de la libération d'un produit même si différentes opérations de fabrication ou de contrôle sont déléguées à une autre personne ». L'art. 2.22 PIC/S PE 009-10 Part II prévoit de son côté que « the main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to : Releasing or rejecting all APIs […] (ch. 1) ; Establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials (ch. 2) ; Reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution (ch. 3) ; Making sure that critical deviations are investigated and resolved (ch. 4) ; Making sure that quality related complaints are investigated and resolved (ch. 11) ».

L'OAMéd elle-même, qui exige, parmi les conditions d'octroi d'une autorisation de fabrication et de commerce de gros, la présence d'un responsable technique au sein de l'établissement requérant (art. 3 al. 1 let. c et 7 al. 1 let. d et al. 2 OAMéd), précise à l'art. 5 al. 1 OAMéd, s'agissant de la fabrication, et à l'art. 10 al. 1 OAMéd, concernant le commerce de gros, que le responsable technique exerce la surveillance technique directe de l'établissement et veille en particulier à ce que les médicaments soient manipulés de manière appropriée au sein de l'établissement ; il est responsable de la qualité des médicaments

fabriqués et doit veiller à ce que leur fabrication et la distribution en gros soient conformes aux règles des BPF, respectivement des BPD. Selon l'art. 5 al. 2 OAMéd, le responsable technique décide de la libération ou de la non-libération d'un lot en toute indépendance par rapport à la direction de l'établissement.

11.3.3.3 Contestant cette déviation, la recourante redit dans son mémoire de recours (TAF pce 1 p. 20 ch. 84, p. 27 ch. 116) que l'ensemble des inspections antérieures à l'inspection de 2012 ainsi que les rapports de contrôle du pharmacien responsable (dossier A._____ pce 21) démontrent qu'il existe une trace écrite de la libération des préparations par le responsable technique et que ce dernier exerce ses responsabilités en conformité aux règles des BPF et BPD. Le Tribunal a déjà répondu à ces arguments au considérant 10.3.1 et y renvoie une fois encore, précisant au surplus que l'Institut est de toute façon tenu et habilité à contrôler à tout moment le respect des conditions d'une autorisation d'exploitation, soit également si l'établissement concerné dispose toujours d'un responsable technique adéquat, quand bien même il s'agirait de la même personne que lors des inspections précédentes (art. 58 al. 1 LPTh ; JAAC 2006 n° 22 p. 368 consid. 6).

A._____ relève en outre que les inspections effectuées portent sur un échantillonnage et qu'il ne peut être tenu responsable du choix excluant la vérification de certains documents ou systèmes et des conclusions erronées qui en découleraient (TAF pce 1 p. 33 ch. 122). Or, comme cela ressort du rapport d'inspection du 22 novembre 2013, l'inspecteur a constaté qu'aucune attestation écrite de la libération par le responsable technique n'était disponible et que la même personne fabriquait et libérait la préparation, en examinant précisément la fabrication d'un lot réalisée en date du 7 novembre 2013 à la demande de la pharmacienne cantonale (dossier Swissmedic pces 333 à 341 section B.1.5). Par ailleurs, si véritablement la recourante considérait que le contrôle effectué par l'inspecteur G._____ n'était pas suffisamment complet et qu'il s'agissait là de la raison pour laquelle celui-ci parvenait à la conclusion erronée qu'il n'y aurait pas de trace écrite de la libération par le responsable technique, rien ne l'empêchait de dissiper ce malentendu en fournissant à l'inspecteur les documents idoines au cours de l'inspection ou joints à son plan de mesures correctives ou encore, en dernier lieu, de les produire en procédure de recours. Ce qu'elle n'a pas fait. Bien au contraire, puisqu'elle a indiqué dans son plan de mesures correctives du 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 189) qu'une « trace écrite de la libération

effectuée par le responsable technique pour les préparations [serait] établie », avec un délai au 31 mars 2014.

Se référant à la Ph. Helv. et à ses Commentaires, A._____ indique encore que le contrat du pharmacien responsable prévoit la délégation du contrôle sur place à I._____, au bénéfice d'une formation et d'une expérience incontestée dans le domaine d'activité de la recourante (TAF pce 1 p. 33 ch. 122). Or, si les compétences de I._____ ne sont pas en cause, il reste que celui-ci est le directeur de A._____ et qu'aux termes même de l'art. 5 al. 2 OAMéd, le responsable technique décide de la libération ou de la non-libération d'un lot en toute indépendance par rapport à la direction de l'établissement (JAAC 2006 n° 22 p. 368, consid. 6.3.1). Par ailleurs, s'il ressort des commentaires de la Ph. Helv. (voir chapitre 21.1.6) que différentes opérations de fabrication ou de contrôle peuvent être déléguées à une autre personne, ces commentaires précisent bien que « le responsable technique est toujours responsable de la libération d'un produit », quand bien même il y a eu délégation de certaines opérations. Au chapitre 21.1.5, les Commentaires disent également que si le responsable technique délègue certaines activités à certaines personnes, il doit veiller à ce que celles-ci disposent des qualifications correspondantes, par exemple en employant un professionnel ayant des connaissances en BPF comme chef de production. A noter encore que selon l'art. 2.22 ch. 1 PIC/S PE 009-10 Part II, pertinent dans la présente espèce, les principales responsabilités de l'unité indépendante responsable du contrôle de la qualité ne doivent pas être déléguées ; parmi ces responsabilités figure la libération des principes actifs végétaux (voir supra consid. 11.3.3.2 ; voir également JAAC 2006 n° 22 p. 368 consid. 6.2.2 p. 393). Quoiqu'il en soit, la délégation du contrôle sur place à I._____ ne signifie pas qu'il existe une trace écrite de la libération des produits fabriqués.

Enfin, dans ses observations du 1er février 2016 (TAF pce 49 p. 9), la recourante se réfère à la proposition de révocation de son autorisation d'exploitation, remise par l'inspecteur G._____ à Swissmedic le 11 février 2014 (dossier Swissmedic pces 329 à 331), document qui mentionne que la libération par le responsable technique est effectuée a posteriori. Elle soutient que cette mention écarterait tout doute concernant la prétendue absence de trace écrite de libération par le responsable technique. Il ne paraît pas au Tribunal que cela soit le cas, ni que l'inspecteur, en notant une libération a posteriori, ait voulu signifier que cette déviation était corrigée, ni que les règles énoncées dans la Ph. Helv.,

les règles PIC/S PE 009-10 Part II et l'OAMéd envisagent la libération de médicaments a posteriori (voir supra consid. 11.3.3.1).

Au demeurant, comme le relève l'autorité inférieure dans la décision litigieuse (dossier Swissmedic pces 79 à 87 p. 7), la liste des déviations constatées lors de l'inspection de suivi, notamment en lien avec le système d'assurance de la qualité (voir supra consid. 11.3.2), suffit à démontrer que le responsable technique de A._____ ne veille pas à ce que la fabrication des médicaments et le commerce de gros soient effectués dans le respect des règles des BPF et BPD applicables à la recourante, en violation des art. 5 al. 1 et 10 al. 1 OAMéd, de même que des art. 3 al. 1 let. a et 7 al. 1 let. a et al. 2 OAMéd ; ces dispositions requièrent en effet la participation active des membres de la direction et du personnel des services concernés dans le système d'assurance-qualité. Les déviations observées révèlent également que D._____ n'est pas en mesure de réagir à satisfaction lorsque des déviations sont constatées. Or, lorsqu'une autorisation d'exploitation est accordée à un établissement, c'est, dans ce cadre, une tâche relevant de la police sanitaire qui est confiée au responsable technique de cet établissement, lequel responsable doit donc s'assurer que les activités de l'établissement sont conformes aux règles des BPF et BPD et aux exigences en matière de sécurité des médicaments. L'Institut ne pouvant surveiller en permanence la bonne exécution de cette tâche, il doit pouvoir compter sur le fait que le responsable technique la remplira dans le respect de la loi et des règles de BPF et BPD. Il peut donc faire dépendre l'octroi, respectivement le renouvellement, d'une autorisation d'exploitation du fait que l'établissement requérant dispose d'un responsable technique compétent, duquel Swissmedic peut attendre qu'il accomplisse correctement les tâches qui lui sont confiées et assure une surveillance efficace de la fabrication et du commerce de gros des produits thérapeutiques dans le cadre de ses obligations légales (JAAC 2006 n° 22 p. 368 consid. 6.4.1 ; voir par exemple art. 2.2 4^{e} par. des lignes directrices du 5 novembre 2013 : « La personne responsable accomplira sa mission de manière à garantir que le grossiste peut prouver qu'il respecte les BPD et que les obligations de services public sont remplies »).

Force est de constater dès lors que A._____ ne peut prétendre disposer d'un responsable technique adéquat au sens de l'art. 5 OAMéd.

11.3.4. La recourante critique la qualification comme déviations critiques des déviations liées au système d'assurance de la qualité et au responsable technique (TAF pce 1 p. 19 et p. 27). Le classement des déviations selon la gravité potentielle de leurs conséquences relève de la

liberté d'appréciation des services d'inspection et de l'Institut, autorités spécialisées au demeurant. Dans la mesure où les inspections qui ont eu lieu en l'espèce se sont déroulées selon les règles en la matière et ont abouti à des conclusions fondées, et considérant par ailleurs l'importance du système d'assurance de la qualité et du responsable technique dans les conditions d'octroi d'une autorisation d'exploitation, le Tribunal ne considère pas que l'inspecteur et l'autorité inférieure aient violé le principe de proportionnalité et abusé de leur pouvoir d'appréciation en qualifiant ces déviations de critiques.

11.4. Au vu de ce qui précède, le Tribunal ne voit pas là non plus de motifs de s'écarter des conclusions du rapport d'inspection du 22 novembre 2013, lequel constitue une expertise au sens de l'art. 12 let. e PA, les inspecteurs disposant du reste d'une marge d'appréciation exceptionnellement large dans ce cadre (voir supra consid. 10.4). D'ailleurs, à la lecture du plan de mesures correctives proposé par A._____ le 19 décembre 2013 (dossier Swissmedic pce 189), on observe que la recourante n'a pas, à cette occasion, contesté les deux déviations critiques relevées par l'inspecteur G._____, mais a au contraire prévu d'entreprendre des mesures pour les corriger.

12.
C'est donc à juste titre que l'autorité inférieure s'est fondée sur les inspections de mai 2012 et novembre 2013 pour rendre la décision litigieuse. La LPTh a pour but de protéger la santé de l'être humain et des animaux, en garantissant la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces (art. 1 al. 1 LPTh). Pour atteindre ce but, la loi a prévu de soumettre en particulier la fabrication et le commerce de gros de médicaments à une autorisation délivrée notamment si l'établissement requérant dispose d'un système approprié d'assurance de la qualité (art. 5 al. 1 let. a et 6 al. 1 let. b, et art. 28 al. 1 et 2 let. b LPTh) et démontre qu'il dispose d'un responsable technique (art. 3 al. 1 let. c et 7 al. 1 let. d et al. 2 OAMéd). Dans la mesure où l'Institut, dans le respect de la procédure qui est la sienne en matière d'octroi, respectivement de renouvellement, d'autorisation – deux inspections ont été mises en place et par deux fois, la recourante a eu l'occasion de corriger les déviations constatées – et dans le cadre de sa liberté d'appréciation, est arrivé à la conclusion que les deux conditions précitées, dont l'une est rendue nécessaire par la loi, ne sont plus remplies en l'espèce, elle n'avait d'autre choix que de rejeter le renouvellement de l'autorisation d'exploitation requis. Compte tenu des faits, la mesure n'est ni inappropriée, ni excessive, ni disproportionnée. Par conséquent, c'est à raison que Swissmedic a rejeté les demandes de

renouvellement de l'autorisation d'exploitation requise par A._____. Ce faisant, l'autorité inférieure n'a pas abusé de son pouvoir d'appréciation, ni fait preuve de formalisme excessif ; sa décision, en cause dans la présente procédure, n'est ni arbitraire, ni inopportune. Le Tribunal constate en outre, sur la base de tout ce qui précède, que la recourante, bien qu'elle soutienne avoir mis en œuvre les mesures proposées dans son plan de mesures du 19 décembre 2013 (voir réplique du 22 avril 2015 p. 6 et observations du 1er février 2016 p. 8 ss [TAF pces 17 et 49), ne satisfait toujours pas aux exigences des règles des BPF et BPD qui lui sont applicables concernant le système d'assurance de la qualité et ne dispose pas d'un responsable technique adéquat. Ainsi, force est de constater que les conditions prévues par la LPTh et son ordonnance d'exécution, nécessaires à l'octroi, respectivement au renouvellement, de l'autorisation d'exploitation de A._____ ne sont plus remplies.

13. ,
La recourante, par le biais de Me Etier, a adressé à Swissmedic deux courriers des 6 avril et 16 juin 2017, dont elle a remis copie pour information au Tribunal (TAF pces 54 et 55 ; voir supra Faits I). Dans ses courriers, la recourante reproche à l'Institut d'être intervenu auprès d'un pharmacien avec lequel A._____ collabore depuis de nombreuses années et d'avoir informé ce pharmacien du fait que A._____ « n'aurait plus l'agrément BPF » pour le commerce des huiles essentielles, alors que le commerce des huiles essentielles ne tomberait pas sous le coup de la LPTh. En agissant de la sorte, Swissmedic aurait anticipé une décision judicaire, qui ne porte pas sur cette question, et porterait atteinte aux intérêts économiques et à la réputation de la recourante.

Le Tribunal prend note de ce qui précède, mais ne peut que constater, sur la base des documents qui lui ont été remis, qu'il s'agit là d'allégations de partie, sans valeur de preuve quant au comportement de l'autorité inférieure, tout comme les nombreuses doléances de A._____ émaillant le dossier de la présente procédure, à propos du comportement des inspecteurs, de l'ISOPTh, de la pharmacienne cantonale et de l'Institut.

14.
Selon les dispositions topiques, Swissmedic et les autres autorités chargées de l'exécution de la LPTh perçoivent des émoluments pour les autorisations qu'ils délivrent, les contrôles qu'ils effectuent et les prestations de service qu'ils fournissent (art. 65 al. 1 LPTh). En outre, en vertu de l'art. 1 al. 1 de l'ordonnance du 2 décembre 2011 sur les émoluments de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (OEPT,

RS 812.214.5), Swissmedic perçoit des émoluments pour les actes administratifs qu'il accomplit dans le cadre de sa compétence d'exécution, notamment dans le domaine de la législation sur les produits thérapeutiques ; ces actes administratifs sont les décisions, les prestations, les contrôles et les renseignements. Aux termes des art. 3 al. 1 et 4 al. 1 1ère phrase OEPT, quiconque sollicite un acte administratif est tenu de payer des émoluments de procédure, lesquels sont calculés selon les tarifs fixes (émoluments forfaitaires) énoncés dans les annexes 1, 3 et 5 de l'OEPT ou selon le temps consacré. L'annexe 5 de l'OEPT, « Emoluments de procédure pour médicaments et transplants standardisés » a été abrogée le 1er janvier 2015 et remplacée dès cette date par l'annexe 1 (art. 16 OEPT). Toutefois, son contenu n'a pas été modifié et les montants des émoluments sont restés les mêmes, à tout le moins s'agissant des émoluments pour l'octroi d'autorisations d'exploitation (A. « Accès au marché », IV. « Emoluments pour autorisations d'exploitation », ch. 1), auquel il faut assimiler le renouvellement de telles autorisations. En effet, les autorisations d'exploitation sont limitées à cinq ans ; elles peuvent ensuite être renouvelées pour autant que les conditions d'octroi soient toujours remplies et après le dépôt auprès de l'Institut d'une nouvelle demande d'autorisation, munie des pièces nécessaires (art. 28 al. 2 et 29 al. 1 et 2 LPTh). Le renouvellement ne saurait être confondu avec la modification d'autorisations d'exploitation, dont les émoluments font l'objet du chiffre 2 de la partie IV. « Emoluments pour autorisations d'exploitation ». Une modification touche à la teneur de l'autorisation, qui peut être en cours de validité (art. 30 al. 1 OAMéd) ; il peut également s'agir de modifications essentielles touchant aux installations, à l'équipement ou aux processus de fabrication, de contrôle et de distribution de gros de médicaments, que le titulaire de l'autorisation doit annoncer en fournissant les informations requises, dans la mesure où ces modifications sont susceptibles d'influer sur la qualité (art. 30 al. 2 OAMéd). L'Institut statue alors dans un délai de 30 jours sur les demandes de modification et/ou formule dans le même délai ses objections éventuelles sur les modifications essentielles survenues (art. 30 al. 3 LPTh).

Ainsi, à teneur de l'annexe 5, puis de l'annexe 1 de l'OEPT, section A., partie IV., chiffre 1, lettres a et b, les émoluments liés au traitement d'une demande de renouvellement d'une autorisation pour la fabrication de médicaments s'élèvent à CHF 500.-, de même que les émoluments pour le traitement d'une demande de renouvellement d'une autorisation pour le commerce de gros de médicaments. Par conséquent, c'est à juste titre que l'autorité inférieure a mis à la charge de la recourante, dans la décision

litigieuse, des émoluments de procédure fixés à CHF 1'000.-. La recourante devra s’en acquitter.

15.
Compte tenu de tout ce qui précède, le recours doit être rejeté et la décision du 26 août 2014 confirmée.

16.
Vu l'issue du litige, il appartient au recourant de supporter les frais de procédure (art. 63 al. 1 PA). Devant le Tribunal administratif fédéral, ces frais comprennent l'émolument judiciaire et les débours (art. 1 du règlement du 21 février 2008 concernant les frais, dépens et indemnités fixés par le Tribunal administratif fédéral [FITAF, RS 173.320.2]) et sont calculés en fonction de la valeur litigieuse, de l'ampleur et de la difficulté de la cause, de la façon de procéder des parties et de leur situation financière (art. 2 al. 1 FITAF). En l'espèce, les frais sont fixés à CHF 3'000.- et sont compensés par l'avance dont le recourant s'est acquitté au cours de l'instruction.

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

Par ces motifs, le Tribunal administratif fédéral prononce :

1.
Le recours est rejeté et la décision du 26 août 2014 est confirmée.

2.
Les frais de procédure, d'un montant de CHF 3000.-, sont mis à la charge de la partie 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. […] et […] ; Acte judiciaire)
– au Département fédéral de l'intérieur (Recommandé)

La présidente du collège :	La greffière :
Madeleine Hirsig-Vouilloz	Isabelle Pittet

Indication des voies de droit :

La présente décision peut être attaquée devant le Tribunal fédéral, 1000 Lausanne 14, par la voie du recours en matière de droit public, dans les trente jours qui suivent la notification (art. 82 ss, 90 ss et 100 LTF). 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 :