

Les procédures d'accès anticipé aux médicaments en droit suisse et communautaire

VALÉRIE JUNOD * et JEAN-CHRISTOPHE MÉROZ **

Table des matières

1. Introduction	74
1.1. Les enjeux	74
1.2. Un nouvel équilibre	75
1.3. Plan de l'article	76
2. L'autorisation ordinaire de mise sur le marché (AMM)	78
2.1. L'AMM en procédure ordinaire en Suisse et dans l'Union européenne	78
2.2. L'AMM ordinaire et les assouplissements possibles	81
2.3. L'AMM ordinaire en procédure accélérée	82
2.3.1. En Suisse: la PRAMM	82
2.3.2. Dans l'Union européenne: la procédure d'évaluation accélérée	83
2.4. L'utilisation hors indication	84
3. Les autorisations à statut particulier pour une commercialisation générale	86
3.1. Maladies rares	86
3.1.1. L'autorisation des médicaments «orphelins» en Suisse	87
3.1.2. Dans l'Union européenne: les règlements sur les médicaments orphelins	90
3.2. Maladies mortelles	93
3.2.1. En Suisse: l'autorisation de durée limitée	93
3.2.1.1. Le médicament n'a jamais été approuvé	94
3.2.1.2. Le médicament a déjà été approuvé dans un autre pays	96

* V. JUNOD, dr. iur., est avocate et enseigne le droit pharmaceutique à la Faculté de droit de l'Université de Genève. Elle remercie TONY REYNARD pour ses remarques et conseils.

** J.-C. MÉROZ, lic. jur., est collaborateur au service juridique de Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques. Cet article représente toutefois l'opinion de l'auteur et n'engage en aucun cas l'Institut suisse des produits thérapeutiques.

3.2.1.3. Rapports entre l'AMM et l'autorisation de durée limitée.....	96
3.2.2. Dans l'Union européenne.....	97
3.2.2.1. L'AMM conditionnelle.....	98
3.2.2.2. L'AMM pour circonstances exceptionnelles.....	100
3.2.2.3. L'autorisation compassionnelle.....	102
4. L'accès à des médicaments non autorisés destinés à des patients particuliers.....	104
4.1. En Suisse.....	104
4.1.1. L'importation par le patient.....	104
4.1.2. L'importation par un professionnel de la santé.....	105
4.2. Dans l'Union européenne.....	107
5. Conclusion.....	109

1. Introduction

1.1. Les enjeux

Depuis plusieurs décennies, l'Etat protège la santé des citoyens en exigeant que les médicaments vendus sur son territoire soient sûrs et efficaces¹. Le fabricant² est tenu d'en apporter la preuve pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) nécessaire à la commercialisation de son médicament³.

¹ L'exigence de *sécurité* a été imposée au début du 20^e siècle. La preuve scientifique de l'*efficacité* n'a été imposée que bien plus tard, en 1962 aux Etats-Unis (Kefauver-Harris Amendments), en 1963 en Suisse (date des Directives de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM) concernant les documents requis pour de nouvelles substances actives) et en 1965 au niveau de la Communauté européenne (date de la première directive rapprochant les législations nationales dans le domaine des médicaments).

² Le mot «fabricant» sera utilisé ici par simple commodité, et ce quand bien même la société qui soumet le dossier à l'autorité n'est pas nécessairement celle qui fabrique le médicament.

³ Sauf exceptions, visées en droit suisse à l'article 9 alinéas 2 et 4 de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les produits thérapeutiques (LPTn; RS 812.21), entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2002, un médicament ne peut être commercialisé que s'il dispose d'une AMM. L'AMM porte sur un médicament donné, commercialisé par une personne désignée, pour une indication thérapeutique particulière. Par ailleurs, la personne commercialisant le médicament doit respecter les autres conditions que l'autorité peut lui fixer, notamment par le biais de l'information professionnelle.

Démontrent la sécurité et l'efficacité d'un médicament implique une série d'études en laboratoire, sur l'animal et sur l'homme. Ces études prennent plusieurs années, comportent des risques d'échec élevés et coûtent des millions; l'examen par l'autorité des dossiers soumis par le fabricant occupe ensuite plusieurs mois. Aussi, par souci de rentabiliser leurs investissements, des entreprises pharmaceutiques renoncent à développer certains médicaments potentiellement utiles. En aval, des patients souffrent des absences ou retards de traitements. C'est pourquoi législateurs et autorités administratives s'efforcent de trouver un équilibre entre l'intérêt à accélérer la disponibilité de médicaments et l'intérêt à préserver le public de médicaments dangereux ou inefficaces⁴. En imposant aux entreprises des exigences scientifiques élevées et en prenant le temps d'examiner en détail les dossiers, les autorités minimisent le risque que des médicaments causent des dommages aux patients. Ce faisant, elles ralentissent cependant la mise à disposition de nouveaux médicaments.

1.2. Un nouvel équilibre

Pour défendre leur intérêt à bénéficier rapidement de nouveaux médicaments, les patients – surtout ceux souffrant de maladies graves – se sont mobilisés. Un patient ne disposant d'aucune alternative thérapeutique et menacé d'une atteinte sérieuse à sa santé peut vouloir tenter sa chance avec un médicament, même si sa sécurité et son efficacité sont encore mal connues. Il admettra difficilement qu'au motif de l'absence d'AMM, l'autorité l'empêche d'accéder à un médicament qui pourrait sauver sa vie.

Bien sûr, le patient peut tenter d'accéder au médicament dans lequel il place ses espoirs en participant à un essai clinique. Cependant, les entreprises pharmaceutiques, qui en qualité de promoteur gèrent la majorité des essais cliniques, tendent à fixer des conditions de recrutement strictes (ex: nombre maximum de sujets de recherche, limites d'âge, degré d'avancement de la maladie, traitements antérieurs reçus), lesquelles excluent bon nombre de patients désireux d'y prendre part. Même quand la participation est théoriquement possible, des obstacles pratiques – ne serait-ce que l'éloignement géographique du lieu de l'essai – peuvent la rendre concrètement difficile. Enfin, le sujet de

⁴ Les risques ne se contentent pas à un défaut de sécurité ou d'efficacité. Les problèmes peuvent résulter du manque d'information (ex: aucune notice d'emploi destinée aux médecins ou aux patients) d'une information rédigée dans une langue étrangère, de la confusion entre médicaments portant des noms similaires. Sur ces problèmes, cf. par ex. la présentation powerpoint de PASCAL BONNABRY sur http://www.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/pb_amm_form_cont_gsasa02.pdf.

recherche sera attribué à l'un de deux ou plusieurs groupes de traitement; selon cette attribution dictée par le hasard (randomisation), il recevra le médicament expérimental ou un autre médicament dit de contrôle, voire même un placebo. Lorsque le patient reçoit un placebo, il subit les inconvénients de sa participation à l'essai sans en tirer de réels avantages pour sa santé.

Dès lors, obtenir un médicament sans AMM hors essais cliniques peut sembler attractif au patient gravement atteint dans sa santé.

C'est pourquoi, depuis plus de 20 ans, de nombreuses associations de patients se battent pour améliorer les possibilités d'accéder – plus vite et en dehors des essais cliniques – aux médicaments qui leur semblent prometteurs. Elles sont parvenues à infléchir la position des législateurs et des autorités chargées d'autoriser les médicaments, de sorte que les opportunités pour les patients d'obtenir plus rapidement des médicaments se sont multipliées. Une première vague de protestations s'est déployée à la fin des années 1980 et au début des années 1990, sous la pression des activistes et malades du sida. La deuxième vague, plus récente (vers la fin des années 1990 et début 2000), émane de malades souffrant de cancers et de maladies rares.

La Suisse, l'Union européenne et les Etats-Unis (dans l'ordre chronologique inverse) ont réagi à ces pressions en adaptant leur législation. Parallèlement, les autorités administratives compétentes – l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (aujourd'hui Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques), respectivement l'EMEA (European Medicines Agency) et la FDA (Food and Drug Administration) – ont revu leurs règlements internes⁵.

Ces réglementations ont toutefois subi des changements récents qui justifient un réexamen des possibilités d'accès anticipé, c'est-à-dire avant que la sécurité et l'efficacité du médicament n'aient été complètement établies par la société pharmaceutique et confirmées par l'autorité.

1.3. Plan de l'article

Le présent article analyse les procédures suisses et européennes visant à mettre les médicaments plus rapidement à disposition des patients⁶. La comparaison entre la Suisse et l'Union européenne fait

⁵ Le droit américain n'est pas traité ici, mais a été partiellement abordé dans deux articles de VALÉRIE JUNOD, publiés dans la Revue Médicale Suisse, n° 89 (2006) et n° 102 (2007).

⁶ Tout le domaine pharmaceutique n'a pas encore été harmonisé et les Etats membres de l'Union européenne conservent des compétences propres, notamment s'agissant des possibilités d'accès destinés à des patients individuels.

ressortir les similarités des régimes respectifs, similarités voulues dès lors que la Suisse poursuit l'eurocompatibilité de son droit pharmaceutique.

Pour comprendre dans quelle mesure les programmes d'accès anticipé dérogent aux exigences usuelles, l'analyse débute avec l'hypothèse traditionnelle d'une AMM obtenue au terme d'un examen complet (chapitre 2.1. ci-dessous). Après l'étude des différentes formes et des effets de l'AMM ordinaire (chapitres 2.2. à 2.4. ci-dessous), les deux chapitres suivants portent sur les autorisations spéciales délivrées à un médicament précis en vue d'une distribution à un nombre indéterminé de patients (chapitre 3 ci-dessous), respectivement sur les possibilités d'accès en faveur de patients particuliers (chapitre 4 ci-dessous).

L'accent est mis sur les médicaments contenant de nouvelles substances actives et destinés aux patients atteints de maladies graves⁷. Sont exclus du champ d'analyse les médicaments de la médecine complémentaire/alternative ainsi que les médicaments dispensés d'autorisation (notamment ceux fabriqués en petites quantités par une pharmacie), quand bien même ces deux catégories de produits bénéficient de nombreux allègements⁸. Ne sont pas non plus examinés les essais cliniques eux-mêmes⁹, puisque cet article traite des possibilités d'accès anticipé hors essais. Enfin, l'article ne se penche pas sur les mesures spécifiques en faveur des médicaments pédiatriques¹⁰.

⁷ Des problèmes d'accès peuvent aussi se poser avec d'anciens médicaments dont l'approvisionnement n'est plus assuré en Suisse. Ces difficultés d'approvisionnement peuvent être dues à la décision du fabricant d'en cesser la commercialisation pour des raisons économiques; elles peuvent aussi s'expliquer par un retrait d'autorisation décidée par l'autorité au motif d'un profil risque-bénéfice insatisfaisant et ce, quand bien même certains patients souhaitent continuer à recevoir le médicament; il peut également s'agir d'une impossibilité passagère de satisfaire la demande en raison d'une mauvaise planification de la production. Ces situations sont cependant hors du champ assigné à cet article.

⁸ Cf. l'article 9 alinéa 2 (dispense) et l'article 14 alinéa 1 lettre b (procédure simplifiée) LPTH. Voir encore la nouvelle ordonnance de l'Institut sur l'autorisation simplifiée des médicaments complémentaires et des phytomédicaments du 22 juin 2006 (OAMédcophy; RS 812.212.24) et le projet de révision partielle de la LPTH soumis avec le Message du Conseil fédéral du 28 février 2007 publiés dans la FF 2007 p. 22453ss.

⁹ A ce sujet, les articles 9 alinéa 2 lettre d et 53 à 57 LPTH.

¹⁰ Swissmedic a annoncé qu'il reprendrait la Directive ICH E11 «Clinical Investigations of medicinal products in the pediatric population». Communiqué de presse de Swissmedic, intitulé «Adaptation des Instructions sur les nouveaux principes actifs, Indication concernant les données de pédiatrie» (1^{er} décembre 2006). L'Union européenne a adopté un Règlement (CE) 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, entré en vigueur le 26 janvier 2007.

2. L'autorisation ordinaire de mise sur le marché (AMM)

Ainsi qu'il vient d'être mentionné, le principe veut que seuls les médicaments au bénéfice d'une AMM délivrée par l'autorité compétente puissent être mis sur le marché et commercialisés. Dans l'Union européenne, l'AMM peut être nationale ou régionale¹¹. Au plan international, il n'y a pas de reconnaissance automatique des AMM émises par d'autres pays¹². En particulier, la Suisse refuse l'idée d'une reconnaissance unilatérale des AMM émises par l'Union européenne essentiellement parce que, en tant que pays tiers, elle n'a pas accès à toutes les données en main des organes communautaires¹³.

2.1. L'AMM en procédure ordinaire en Suisse et dans l'Union européenne

Pour obtenir une AMM, le fabricant doit apporter la preuve scientifique que son médicament est sûr et efficace pour l'indication thérapeutique revendiquée, c'est-à-dire contre la maladie mentionnée dans la notice d'emploi¹⁴.

¹¹ Dans l'Union européenne, trois différents types de procédures peuvent aboutir à la délivrance d'une AMM: i) la procédure centralisée gérée par l'EMA (European Medicines Agency), ii) la procédure décentralisée (ou de reconnaissance mutuelle si le médicament a déjà reçu une première AMM dans un Etat membre) gérée par les Etats membres avec l'appui ponctuel de l'EMA et iii) la procédure nationale de la compétence d'un seul Etat membre. Selon la nature du médicament et les pays où il doit être commercialisé, l'une ou l'autre de ces trois procédures est appliquée. Voir le titre III, chapitre 4 de la Directive révisée 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ainsi que l'article 3 du Règlement (CE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. Voir aussi les «Notices for Applicants», Volume 2A, chapitres 4 à 9 de son arrêté du 31 janvier 2006, Merck c/ Commission, T-273/03.

¹² L'article 13 LPT confirme cependant que l'autorité suisse prend en considération les essais effectués en vue de l'octroi d'autorisations étrangères. La portée pratique de cette disposition n'est pas claire, tant il semble évident que Swissmedic est tenu de prendre en compte l'ensemble des essais cliniques menés sur le médicament.

¹³ Cf. avis du Conseil fédéral du 25 mai 2005 sur la motion de la parlementaire Simonetta Sommaruga (05.3119). En effet, pour pouvoir prendre les mesures adéquates de protection de la santé en cas de problèmes (ex: effets secondaires, défaut de qualité), les autorités suisses doivent nécessairement avoir une connaissance complète de l'ensemble des données relatives au médicament. La procédure décrite au chapitre 3.2.1.2. ci-dessous introduit toutefois une dérogation à cette exigence.

¹⁴ La législation suisse utilise le terme «*information professionnelle*» pour la notice d'emploi destinée aux médecins et le terme «*information aux patients*» pour la notice incluse dans l'emballage. Voir les articles 13 et 14 de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (OEMéd; RS 812.212.22). L'Union européenne parle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice d'emballage (articles 11, 58 et 59 de la Directive 2001/83).

Les exigences médicales à la base de l'AMM — la sécurité et l'efficacité — sont bien entendu des concepts relatifs, en ce sens que pratiquement aucun médicament n'est parfaitement sûr et d'une efficacité garantie. La sécurité et l'efficacité dépendent notamment de la méthode d'utilisation (ex. posologie) et de caractéristiques propres au patient (par ex. certains médicaments ne sont efficaces que sur les patients dotés d'un certain génotype). Ensuite, sécurité et efficacité sont appréciées en fonction de la gravité de la maladie et des alternatives thérapeutiques. Certains médicaments contre le cancer provoquent des effets indésirables dangereux et douloureux et leur efficacité est limitée à quelques mois supplémentaires de survie¹⁵. Ces médicaments sont néanmoins autorisés car il n'y a pas de meilleure alternative thérapeutique. A l'inverse, l'autorité pourra juger insatisfaisant le rapport risque-bénéfice d'un médicament s'il existe d'autres traitements qui sont, pour la globalité des patients, plus sûrs et tout aussi efficaces ou plus efficaces et tout aussi sûrs¹⁶.

La preuve de l'efficacité et de la sécurité reposent sur les essais cliniques. Ces essais doivent satisfaire à des exigences scientifiques et statistiques rigoureuses, dont les suivantes¹⁷:

- a) les paramètres observés (chez les sujets de recherche testés par l'équipe médicale) sont directement pertinents pour juger de l'efficacité du médicament sur la maladie;
- b) l'essai clinique divise les sujets en deux groupes ou plus: le premier groupe reçoit le nouveau médicament, le ou les autres reçoivent un produit de contrôle, qu'il s'agisse d'un placebo, d'un médicament déjà autorisé ou encore d'un autre traitement;

¹⁵ Comme l'a écrit l'autorité américaine, «*(t)he FDA may approve a use for a drug if the drug shows evidence that people live longer or live without the disease getting worse for a certain period of time, even if it's just a few weeks or a few months.*», FDA, Cancer Drugs: Weighing the Risks and Benefits, FDA Consumer Magazine, (January-February 2007), http://www.fda.gov/oc/features/2007/107_cancer.html.

Pour un examen concret d'appréciation des bénéfices et des risques tiré de la jurisprudence européenne, voir l'arrêt du Tribunal de première instance du 18 décembre 2003 dans l'affaire D'Olivieri v. Commission, T-326/99, Rec. 2003 p. II-6053.

¹⁶ Les autorités ont la possibilité de réexaminer les médicaments déjà au bénéfice d'une AMM. Si en vertu de l'évolution des connaissances scientifiques, elles estiment que la sécurité d'un médicament n'est plus garantie ou que son efficacité est insuffisamment démontrée, elles peuvent, en Suisse en application de l'article 16 alinéa 3 LPT, adapter la décision d'octroi de l'AMM (p. ex. restreindre le champ d'application) ou même la révoquer. Contrairement aux autorités d'enregistrement, les autorités compétentes pour décider si un médicament doit être remboursé par l'assurance peuvent tenir compte de l'efficacité comparée. Aussi, elles sont en droit de refuser le remboursement d'un médicament, au motif qu'il en existe un autre qui présente un meilleur rapport bénéfice-risque pour son coût (en Suisse, article 66 alinéa 3bis de l'ordonnance du 27 juin 1995 sur l'assurance-maladie; OAMal; RS 832.102).

¹⁷ Cf. VALÉRIE JUNOD, Clinical Drug Trials, chapitre 6, (Schulthess/Bnuyant 2005).

- c) L'attribution d'un sujet à l'un des deux groupes se fait par randomisation, ce qui signifie qu'elle est le fruit du hasard;
- d) chaque groupe compte un nombre suffisamment élevé de sujets de recherche et présente des caractères relativement homogènes (ex. âge);
- e) ni les sujets de recherche, ni l'équipe médicale chargée de leur traitement ne savent quels sujets reçoivent le médicament testé (essais dits «en double-aveugle»).

Les données produites durant l'essai doivent démontrer, de manière statistiquement fiable, que les paramètres observés pour les sujets recevant le médicament testé surpassent, dans une mesure préfixée, ceux mesurés dans le groupe dit de contrôle traité avec un placebo¹⁸, ou sont au moins égaux à ceux du groupe de contrôle lorsque celui-ci reçoit le traitement standard pour l'affection traitée. En général, deux essais cliniques de grande taille (dits de phase III) doivent parvenir, de manière concordante, à cette conclusion¹⁹.

Pour obtenir l'AMM, le requérant – généralement une entreprise pharmaceutique – prépare des rapports décrivant le résultat de chaque essai clinique; il fournit à l'autorité ces rapports ainsi que toutes les autres données requises²⁰; il adjoint des informations détaillées sur le processus de fabrication du produit; il inclut le texte proposé des notices d'emploi. Ce dossier complet est extrêmement volumineux; en Suisse, le dossier moyen compte 250 classeurs fédéraux.

L'examen du dossier par l'autorité prend plusieurs mois. En Suisse, Swissmedic se donne 200 jours pour l'apprécier et rendre son préavis²¹. Le délai légal est de 210 jours dans l'Union européenne²². En 2006, la

¹⁸ On dira par exemple que les sujets de recherche ayant reçu l'anticancéreux X ont survécu pendant 12 mois, tandis que ceux ayant reçu le placebo n'ont survécu que pendant 4 mois et que cette différence de 8 mois est statistiquement pertinente (valeur p inférieure à 0,05, soit seulement une chance sur 20 que ce résultat soit dû au hasard).

¹⁹ Aux Etats-Unis, cette exigence est déduite par la FDA de la législation, voir Guidance for Industry, «Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products», p. 3 (May 1998). Cette exigence est généralement suivie par l'Union européenne et la Suisse.

²⁰ La documentation requise est décrite dans l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (OEméd; RS 812.212.22).

²¹ Article 6 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les médicaments (OMéd; RS 812.212.21). Le législateur n'a pas imposé de délais à l'Institut pour le traitement des dossiers; si un dossier est manifestement resté en souffrance, le requérant peut faire valoir ses droits auprès du Tribunal administratif fédéral (article 46a de la loi fédérale du 20 décembre 1968 sur la procédure administrative, disposition en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2007).

²² Article 6 paragraphe 3 du Règlement 726/2004. Ce délai vise la période allant du dépôt de la demande par le requérant jusqu'à l'opinion (positive ou négative) du Comité. Le délai ne court pas lorsque l'autorité demande des renseignements complémentaires au requérant. Par ailleurs, la procédure se poursuit après l'opinion positive du comité. Pour le détail des délais, voir par ex. le rapport annuel 2005 de l'EMA à la p. 26.

Suisse a délivré 31 AMM de médicaments nouveaux²³; le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA²⁴ a pour sa part reçu 69 demandes pour des médicaments nouveaux et délivré 51 opinions positives²⁵.

2.2. L'AMM ordinaire et les assouplissements possibles

Dans le cas classique, voire idéal, l'autorité chargée de décider de l'octroi de l'AMM dispose de toute l'information utile, laquelle provient d'au moins deux essais cliniques de phase III conçus de manière à minimiser tout risque de biais ou d'erreurs. Comme nous le soulignons en introduction, de tels essais sont chers, longs, lourds et compliqués à conduire. C'est pourquoi, même dans le cadre d'une AMM ordinaire, entreprises pharmaceutiques et autorités admettent certaines flexibilités.

L'une d'elles consiste à se contenter d'un seul essai de phase III, au lieu de deux. En effet, cette exigence ne figure pas expressément dans les lois européenne et suisse, mais résulte plutôt d'un souci de fiabilité statistique²⁶. Approuver le médicament sur la base d'un seul essai de phase III permet d'abréger d'une ou de deux années la phase de développement et donc de mettre le produit plus vite à disposition des patients²⁷.

L'autre flexibilité communément rencontrée tient aux paramètres étudiés dans l'essai clinique. La règle veut que le paramètre retenu soit décisif pour mesurer de manière fiable l'efficacité du médicament sur la maladie en cause. Ainsi, le critère de la survie est le paramètre-clé pour les maladies mortelles²⁸. L'autorité doit refuser l'AMM lorsque les

²³ Cf. Rapport annuel 2006 p. 41. Ce chiffre n'inclut que les médicaments intégrant de nouveaux principes actifs.

²⁴ L'EMA, par l'intermédiaire du Comité des médicaments à usage humain (CHMP), ne dispose d'une compétence entière que pour les médicaments éligibles pour la procédure centralisée. Une fois l'opinion positive du CHMP rendue, la Commission européenne décide de l'octroi de l'AMM.

²⁵ Le CHMP a également rendu quatre opinions négatives et huit demandes ont été retirées avant décision. Cf. Rapport annuel 2006 de l'EMA, p. 25. Tant les refus que les retraits de demande sont rendus publics. Ce n'est pas le cas en Suisse.

²⁶ Avoir les résultats de deux essais, et non pas d'un seul, donne une assurance plus grande d'efficacité. Malgré les vérifications statistiques poussées conduites sur les résultats de chaque essai, il se peut que les données d'un essai aient néanmoins été faussées par des facteurs que les outils statistiques ne peuvent appréhender.

²⁷ Il arrive fréquemment que le requérant soumette une étude «pivotale», ou charnière, dans une indication principale et une ou plusieurs autres dans des indications secondaires.

²⁸ Lorsque la maladie est plus bénigne (par exemple, l'obésité), le paramètre sera bien sûr différent (kilos perdus durablement pendant une période de temps donnée). Voir par exemple la «Guideline on clinical investigation of medicinal products used in weight control» (CPMP/EWP/281/96 Rev. 1) (15 November 2007).

essais cliniques ont mesuré un paramètre non pertinent (par exemple, la seule satisfaction subjective des patients). Cependant, elle dispose à cet égard d'une marge de manœuvre; elle peut accepter un paramètre qui n'est pas irrefutable, mais néanmoins considéré comme suffisamment étroitement lié au paramètre jugé central. Par exemple, pour les médicaments indiqués en cas de HIV/sida, elle peut prendre en considération des essais qui ont examiné la diminution du nombre de molécules virales chez les patients, et non pas directement la survie de ces derniers. De même, pour les médicaments destinés à certains cancers, elle peut prendre en compte la réduction de la taille des tumeurs. Une telle mesure n'est toutefois pas aussi fiable que celle axée sur la survie, l'une pouvant survenir sans entraîner l'autre. Le cas du médicament Iressa, retiré du marché en 2004, a illustré le problème²⁹.

En usant de ces flexibilités, les autorités parviennent à réduire le temps de développement de nouveaux médicaments, en particulier la durée des essais cliniques.

2.3. L'AMM ordinaire en procédure accélérée

Lorsqu'un requérant demande l'autorisation d'un médicament qui promet des bénéfices importants à des patients gravement malades, il peut solliciter l'examen accéléré de son dossier par l'autorité. Il s'agit là uniquement d'un traitement prioritaire qui n'altère nullement la nature de l'autorisation sollicitée (ex: une AMM ordinaire, une modification d'AMM existante, une AMM spéciale).

2.3.1. En Suisse: la PRAMM

En Suisse, la procédure rapide d'autorisation de mise sur le marché (PRAMM) est régie d'abord par l'article 5 OMéd, puis par des commentaires de Swissmedic du 23 avril 2002. Trois conditions principales doivent être remplies:

- le médicament vise une maladie grave, invalidante ou mortelle;
- le médicament promet «un bénéfice thérapeutique élevé»;
- les traitements à disposition sont inexistantes ou insatisfaisants³⁰.

²⁹ Le médicament Iressa d'AstraZeneca avait été autorisé sur la base d'essais cliniques qui montraient une diminution de la taille des tumeurs chez certains sujets de recherche. Toutefois, un essai postérieur à l'AMM a montré que la survie des patients n'était pas améliorée. Cf. par ex. JEFFREY L. FOX, *Conflicting signals on US accelerated approval*, 23(9) *Nature Biotechnology* p. 1027 (2005). En Suisse, voir les communiqués de presse de Swissmedic du 22 décembre 2004 et du 11 juillet 2005.

³⁰ Les commentaires explicitent ces critères de manière libérale, puisqu'un traitement peut par exemple être insatisfaisant en raison de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires.

Les caractéristiques du dossier soumis et son évaluation restent en principe identiques³¹. Le requérant doit donc fournir un dossier complet contenant les résultats d'essais cliniques de phase III. Toutefois, si les résultats intermédiaires de ces essais sont suffisamment promoteurs, Swissmedic se réserve la possibilité d'examiner le dossier avant leur conclusion définitive³².

Si Swissmedic accepte de traiter la demande d'AMM selon cette procédure rapide, il s'engage à rendre son préavis dans un délai de 100 à 130 jours, au lieu des 200 ordinaires³³. En 2006, Swissmedic a autorisé quatre nouveaux médicaments selon la PRAMM³⁴.

2.3.2. Dans l'Union européenne: la procédure d'évaluation accélérée

Le Règlement 726/2004, à son article 14 paragraphe 9, aménage une procédure d'examen accéléré des demandes d'AMM. Le délai pour décider de l'octroi de l'autorisation passe alors de 210 jours à 150 jours³⁵.

L'entreprise qui sollicite l'examen accéléré doit prouver que son médicament promet un bénéfice d'intérêt public majeur («*expected to be of major public health interest particularly from the point of view of therapeutic innovation*»³⁶). Si la requête est acceptée, la procédure accélérée est enclenchée; celle-ci peut ensuite être arrêtée si l'analyse effectuée par l'autorité l'amène à la conclusion que ce bénéfice majeur n'existe pas. Tout comme en Suisse, l'acceptation de la requête tendant

³¹ Le dossier doit être conforme aux Instructions de Swissmedic pour la présentation des demandes d'autorisation de médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs. Cf. page 5 des commentaires.

³² Par exemple, le compte-rendu de l'AMM délivrée au médicament Aprivus (Swissmedic Journal de septembre 2005 p. 674) indique que les essais cliniques soumis sont «*pour l'instant encore provisoires*», laissant entendre que Swissmedic attend encore des données complémentaires de l'entreprise.

³³ Voir le commentaire de Swissmedic du 23 avril 2002 sur la PRAMM.

³⁴ Cf. Rapport d'activité 2006. Swissmedic a également délivré six modifications d'AMM selon la PRAMM; il s'agit par exemple d'indications thérapeutiques supplémentaires pour des médicaments déjà autorisés dans une première indication.

³⁵ L'EMA annonce avoir reçu, en 2006, treize demandes d'examen accéléré et en avoir accepté quatre. Le premier médicament à avoir bénéficié de cette procédure est le Soliris, autorisé en avril 2007. Cf. communiqué de presse du 27 avril 2007 (EMA/184876/2007). Voir aussi le rapport annuel 2006, à la p. 24.

³⁶ Cf. EMA, CHMP, «*Guideline on the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004*», (EMA/419127/05) (17 July 2006). A la page 3, ce document donne l'illustration suivante: «*the medicinal product introduces new methods of therapy or improves on existing methods, thereby addressing to a significant extent the greater unmet needs for maintaining and improving the health of the Community*». Voir encore les explications au point 4.2, page 5, de la «*Guideline*».

à l'examen accéléré n'influe pas sur l'issue de cet examen: un refus d'AMM peut bien sûr être décidé même si la demande a été examinée en procédure accélérée. De même, la procédure accélérée n'entraîne pas un assouplissement des exigences scientifiques; le dossier que l'entreprise pharmaceutique soumet reste de même nature; en particulier les essais cliniques doivent être dûment achevés.

2.4. L'utilisation hors indication

Aussi bien en droit suisse, européen ou américain, une AMM couvre le médicament dans son indication thérapeutique approuvée. Elle ne s'étend pas à ses autres utilisations médicales possibles tant que le requérant n'a pas soumis une demande les visant spécifiquement. Toutefois, les médecins ont le droit de prescrire des médicaments dans un but médical³⁷ différent de celui qui a été autorisé par l'autorité («*off-label use*» en anglais). Par exemple, le médecin peut prescrire un médicament autorisé pour le cancer du cou à un patient souffrant d'un cancer colorectal. Certes, il pourrait engager sa responsabilité si cette administration hors indication devait nuire au patient³⁸. Cependant, hormis l'éventuelle mise en cause de sa responsabilité, son choix n'est pas contraire au droit. Le médecin doit bien entendu veiller à ce que sa décision repose sur une évaluation approfondie de l'information scientifique à disposition; il lira ainsi la littérature scientifique qui rapporte les études faites sur cette utilisation non approuvée du médicament.

L'utilisation hors indication est une pratique courante qui permet aux patients d'accéder à des médicaments sans attendre que ceux-ci soient spécifiquement approuvés pour leur maladie. Dès que le médicament a été approuvé pour une indication médicale, il devient concrètement disponible pour n'importe quelle autre utilisation. L'utilisation hors indication ne constitue bien évidemment pas une forme d'autorisation administrative; cependant, son rôle majeur en médecine³⁹ justifie qu'elle soit présentée ici.

³⁷ La différence d'utilisation peut viser non seulement l'indication thérapeutique, mais aussi d'autres aspects de l'administration. Par exemple, le médicament peut être administré à une catégorie de patients (enfants, personnes âgées, patients «naïfs») sur laquelle les études cliniques n'ont pas porté et qui ne fait donc pas partie de la population de patients à laquelle le médicament est destiné; le médicament peut aussi être administré dans un dosage différent (plus ou moins élevé) que celui qui a été autorisé; il peut être administré plus ou moins longtemps que ce que prévoit son autorisation. Toutes ces différences rendent l'utilisation «*off-label*».

³⁸ Pour la Suisse, cf. articles 3 et 26 LPTh.
³⁹ Certaines maladies (notamment de nombreuses formes de cancer) et certains groupes de patients (notamment les enfants) sont traités principalement par le biais de médicaments utilisés hors indication.

Cette faculté n'est pas sans inconvénients⁴⁰. D'abord, la décision du médecin de recourir à un médicament hors indication repose sur une information scientifique imparfaite⁴¹. Autre inconvénient, le médicament utilisé hors indication n'est en principe pas remboursé par l'assurance. La jurisprudence suisse admet des exceptions si le médicament présente une utilité thérapeutique importante (curative ou palliative), sans qu'il existe d'autre possibilité de traitement⁴².

Pour le fabricant, l'utilisation hors indication de son médicament comporte aussi avantages et inconvénients. D'un côté, il bénéficie d'un marché plus grand et donc de rentrées financières plus élevées, sans avoir dû consentir l'investissement en temps et en argent nécessaire à l'obtention d'une AMM pour ces autres indications. D'un autre côté, il a l'interdiction de faire de la publicité pour ces indications non autorisées⁴³. Aussi, le succès commercial du médicament utilisé «*off-label*» dépend du bouche-à-oreille des médecins et de la force de conviction des essais cliniques publiés. La non prise en charge par les assurances sociales est un net désavantage⁴⁴.

⁴⁰ En Suisse, constatant le manque de «sécurité sur le plan juridique» lors de la mise en œuvre d'un traitement «*off-label*», Swissmedic et l'Association des pharmaciens cantonaux ont décidé de créer un groupe de travail «chargé de se pencher» sur le problème. Ce groupe de travail a émis des recommandations en juillet 2006. Toutefois, ces recommandations consistent essentiellement en un examen des problèmes liés à l'utilisation de médicaments «*off-label*». Cf. Recommandations de l'Association des pharmaciens cantonaux et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'«*off-label use*» (24 juillet 2006).

⁴¹ Dans le meilleur des cas le médecin peut se référer à quelques articles publiés dans de bonnes revues décrivant les résultats d'essais cliniques existants; au contraire, les revues tendent à publier plus souvent les résultats positifs que les négatifs; même si les examinateurs de la revue ont vérifié l'article soumis, leur contrôle reste assez superficiel et ne s'étend pas aux données de base. Dans les moins bons cas, le médecin décide de recourir à une utilisation hors indication sur la seule base de son intuition ou parce qu'il a essayé sans succès toutes les autres possibilités.

⁴² Cf. Instructions de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) concernant la liste des spécialités (mise à jour de février 2007) et ATF 130 V 532 du 14 septembre 2004 et 131 V 349 du 21 septembre 2005. En pratique, les caisses-maladie ne détectent pas toujours un usage hors indication, même si les nouvelles factures TarMed permettent à l'assureur d'inférer le diagnostic du médecin.

⁴³ Article 32 alinéa 1 lettre c LPTh; voir aussi l'arrêt du Tribunal administratif fédéral C-2092/2006, cons. 3.

⁴⁴ Cf. note 42 ci-dessus.

quatorze ordonnances le 1^{er} janvier 2002)⁴⁸, les dispositions d'application relatives aux autorisations particulières ont été traitées en seconde priorité.

3.1.1. L'autorisation des médicaments «orphelins» en Suisse

L'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMed; RS 812.212.23)⁴⁹ indique, à son chapitre 2, section 1 (articles 4 à 7), les critères à remplir pour obtenir la reconnaissance du statut de «*médicament important contre une maladie rare (médicament orphelin)*». Ces critères sont explicités dans les quatre pages de commentaires publiés dans le numéro de septembre 2006 du *Swissmedic Journal*⁵⁰.

Le statut de médicament orphelin est sollicité et obtenu en principe avant le dépôt de la demande d'AMM⁵¹; il en est d'ailleurs indépendant, en ce sens que l'octroi du statut ne préjuge nullement de l'octroi de l'AMM ultérieure.

Pour obtenir ledit statut, l'OASMed fixe deux conditions alternatives:

- a) la maladie visée par le médicament affecte gravement⁵² 5 personnes ou moins sur 10 000 en Suisse⁵³, ou

⁴⁸ Voir le rapport de la Commission de gestion du Conseil des Etats (CdG-E) du 25 août 2006 sur les problèmes lors de la mise en fonction de Swissmedic et évaluation de la situation actuelle, aux pages 20-25 et 32-34.

⁴⁹ L'ancienne OASMed était entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2002. Swissmedic a fait démarrer la révision de l'OASMed avec un projet et un rapport explicatif datés de juin 2005. Ce projet a été mis en consultation entre juin et septembre 2005. Le 13 mars 2006, Swissmedic a émis un rapport sur les résultats de sa procédure de consultation. Le 26 juin 2006, le Conseil de l'Institut a adopté une version révisée du projet de révision. L'OASMed révisée est entrée en vigueur le 1^{er} octobre 2006.

⁵⁰ Cf. *Journal Swissmedic* 9/2006, p. 901-903.

⁵¹ La demande tendant à la reconnaissance du statut de médicament orphelin peut être déposée en même temps que la demande d'AMM. Le dépôt simultané prive toutefois le requérant de certains avantages liés au statut de médicament orphelin, notamment celui de consulter Swissmedic sur l'élaboration du programme d'essais cliniques. Cf. points A.3 et B.7 des commentaires de Swissmedic.

⁵² Le degré de gravité de la maladie peut être moindre s'agissant d'un médicament orphelin que dans le cas d'un médicament contre une maladie mortelle de l'article 9 alinéa 4 LPT_H (cf. le chapitre 3.2 et la note 97 ci-dessous).

⁵³ Cf. article 4 alinéa 1 lettre a et alinéa 2 OASMed. La Suisse comptant environ 7.5 millions d'habitants, ce pourcentage correspond à un maximum de 3750 personnes.

En l'état actuel du droit, les agences du médicament sont d'avis qu'elles ne peuvent contraindre un fabricant à soumettre une demande d'AMM pour une indication particulière⁴⁵. Aussi, une utilisation hors indication peut persister pendant de nombreuses années, sans que l'information scientifique à disposition ne s'améliore.

3. Les autorisations à statut particulier pour une commercialisation générale

Ce chapitre regroupe les autorisations à statut particulier qui permettent la commercialisation à large échelle du médicament, et ce par opposition aux situations individuelles spéciales examinées au chapitre 4. Ces autorisations se distinguent de l'AMM ordinaire du chapitre 2 en ce sens que la documentation clinique soumise à l'appui de la demande du fabricant répond à des critères spécifiques dus aux caractéristiques des affections soignées.

3.1. Maladies rares

Depuis 1983, les Etats-Unis encouragent la recherche et le développement de médicaments destinés aux maladies rares, dites aussi orphelines⁴⁶. En 2000, l'Union européenne a emboîté le pas (cf. chapitre 3.1.2. ci-dessous). Depuis 2002, la Suisse dispose d'une base légale topique à l'article 14 alinéa 1 lettre f LPT_H⁴⁷, mais ce n'est qu'en octobre 2006 qu'elle a adopté l'ordonnance qui la met en œuvre. En effet, en raison du calendrier serré choisi par le Conseil fédéral pour la mise en vigueur de la réglementation fédérale (adoption de la LPT_H par le Parlement le 15 décembre 2000 et entrée en force de cette loi et de ses

⁴⁵ L'*«off-label use»* suscite des problèmes éminemment sensibles. Aux Etats-Unis, la promotion de l'*«off-label use»* par les entreprises pharmaceutiques est devenue une stratégie à haut risque, tant le nombre et le montant des amendes sont élevés. Ce faisant, les autorités visent indirectement à contraindre les entreprises à déposer des demandes complètes d'AMM pour leurs médicaments utilisés *«off-label»*. En Suisse, les Recommandations susmentionnées du groupe de travail laissent entendre, de manière circospecte, que *«lorsque l'utilisation d'un médicament sans autorisation officielle ne se limite plus à des cas d'espèce motivés et fait partie d'un traitement standard de plus en plus fréquent et étayé par des données scientifiques, il y a lieu de vérifier le cas échéant s'il ne s'agit pas d'un contournement de la procédure d'autorisation obligatoire»* (p. 9).

⁴⁶ Cf. Orphan Drug Act, Pub. L. No. 97-414. Cf. aussi MARLENE E. HAFNER, *Adopting Orphan Drugs – Two Dozen Years of Treating Rare Diseases*, 354 *New England Journal of Medicine* p. 445-447 (2005).

⁴⁷ Selon cette disposition, *«l'institut prévoit des procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché pour certains médicaments, lorsque cela est compatible avec les exigences de matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, et qu'aucun intérêt de la Suisse ni aucun engagement international ne s'y opposent. Cette règle vaut notamment pour: [...] f. les médicaments importants pour des maladies rares»*.

b) ce même médicament a obtenu le statut d'orphelin dans un autre pays opérant un contrôle équivalent des médicaments, en général l'Union européenne ou les Etats-Unis⁵⁴.

La liste des médicaments ayant obtenu le statut d'orphelin est publiée⁵⁵, ce qui représente une exception à la pratique de Swissmedic consistant à ne fournir aucune information sur les médicaments n'ayant pas encore reçu leur AMM⁵⁶. Au 1^{er} janvier 2007, le site Internet faisait état de quatre médicaments ayant obtenu ce statut après le 1^{er} octobre 2006, c'est-à-dire après l'entrée en vigueur de l'OASMéd révisée⁵⁷.

Le statut d'orphelin offre certains avantages, dont le droit de consulter Swissmedic pour connaître à l'avance l'ampleur des preuves scientifiques qui seront jugées nécessaires à l'octroi de l'AMM⁵⁸. Contrairement au droit européen et américain, le requérant suisse au bénéfice de ce statut n'obtient pas de période d'exclusivité de commercialisation. Aux Etats-Unis, le requérant obtient un quasi-monopole («*orphan exclusivity*») de sept ans, contre dix ans dans l'Union européenne (cf. chapitre 3.1.2. ci-dessous). Swissmedic n'a pas pu introduire une telle exclusivité, car celle-ci aurait créé une distorsion de la concurrence et entraîné une restriction importante de la liberté économique des concurrents; pour cette raison, elle nécessite une base légale formelle⁵⁹. Cependant, si les conditions sont remplies, le requérant jouit tout de même de la protection de 10 ans de ses données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, au même titre que tout autre fabricant d'une préparation originale⁶⁰.

Autre avantage accordé au statut d'orphelin, le médicament peut être partiellement ou totalement exempté des émoluments, moyennant demande dûment justifiée⁶¹.

⁵⁴ Cf. article 4 alinéa 1 lettre b et alinéa 3 OASMéd. Ce renvoi est conçu pour incorporer par référence la condition alternative de marché restreint ne permettant pas de rentabiliser les investissements, en utilisant comme standard un marché de la taille de l'Union européenne ou des Etats-Unis, plutôt que le marché suisse, trop petit pour donner un sens à la disposition. Voir le rapport explicatif de Swissmedic, à la p. 8. Voir également le point A.4.a) des commentaires de Swissmedic.

⁵⁵ Cf. article 7 OASMéd et point A.7 des commentaires de Swissmedic.

⁵⁶ Cf. VALÉRIE JUNOD, *Transparence et médicaments: La procédure suisse d'autorisation de mise sur le marché*, Jusletter (28.11.2005).

⁵⁷ Cf. point A.8. des commentaires de Swissmedic et le fichier Excel sur <http://www.swissmedic.ch/files/pdf/orphan.xls>.

⁵⁸ Cf. article 25 OASMéd sur l'évaluation préalable et point B.1. intitulé «*scientific advice*» des commentaires de Swissmedic.

⁵⁹ Cf. article 36 alinéa 1 Constitution fédérale; voir également le rapport accompagnant le projet de révision totale de l'OASMéd.

⁶⁰ Cette protection est régie à l'article 12 LPT et à l'article 17 OMéd; en bénéficiant également les médicaments orphelins autorisés en procédure simplifiée.

⁶¹ Article 7 alinéa 1 lettre a de l'ordonnance du 22 juin 2006 sur les émoluments des produits thérapeutiques (OEPT; RS 812.214.5).

Par ailleurs, le médicament qualifié d'orphelin peut bénéficier d'une procédure simplifiée en vue de la délivrance de l'AMM⁶². L'article 26 OASMéd n'est guère précis dans sa description du dossier que doit soumettre le requérant. Tout au plus, signale-t-il que Swissmedic tiendra dûment compte de la rareté de la maladie à traiter et de la difficulté à conduire des essais cliniques. Les commentaires de l'Institut ajoutent que:

«on prend en considération la taille réaliste que peut avoir une étude clinique au vu de la rareté de la maladie ainsi que le fait que les investissements consentis pour ces médicaments peuvent être extrêmement réduits à cause du marche cible restreint⁶³]. Mais cela ne signifie pas pour autant que l'on puisse déposer un dossier superficiel, incomplet ou insuffisant scientifiquement pour l'autorisation d'un médicament orphelin. D'autre part, Swissmedic acceptera pour les médicaments orphelins des résultats déjà publiés à la place de rapports d'étude exhaustifs.»⁶⁴

Le requérant peut déposer auprès de Swissmedic le dossier déjà soumis à une autorité étrangère, à condition que celui-ci soit rédigé dans une langue officielle ou en anglais. Swissmedic se réserve la possibilité d'examiner cette documentation; il n'y a donc pas reprise automatique par Swissmedic de l'évaluation par l'autorité étrangère⁶⁵.

L'autorisation délivrée au terme de la procédure simplifiée correspond à une AMM classique. Sa durée est également de cinq ans⁶⁶. La loi ne contraint pas explicitement le requérant à poursuivre, après l'octroi de l'AMM, l'étude de son médicament, même si une telle obligation peut lui être imposée par le biais d'une charge spécifique décidée par Swissmedic⁶⁷. Le fait que l'AMM a été délivrée en procédure simplifiée n'est pas révélé au public; ni la notice d'emploi, ni l'information professionnelle, n'en font état. On peut le regretter.

⁶² Cf. article 24 OASMéd.

⁶³ En d'autres termes, Swissmedic acceptera une documentation focalisée sur les éléments pertinents essentiels.

⁶⁴ Point B.3. des commentaires de Swissmedic.

⁶⁵ Cf. page 14 du rapport explicatif de juin 2005.

⁶⁶ Article 16 alinéa 2 LPT.

⁶⁷ Article 16 alinéa 1 LPT.

3.1.2. Dans l'Union européenne: les règlements sur les médicaments orphelins

L'Union européenne a adopté deux règlements sur les médicaments orphelins: le Règlement 141/2000⁶⁸ et le Règlement 847/2000⁶⁹. Le régime qu'ils instituent est entré en vigueur le 27 avril 2000. Ces règlements ont été complétés par de très nombreuses lignes directrices («*guidelines*»)⁷⁰, de sorte que la procédure est désormais encadrée très précisément.

Un médicament est éligible pour le statut d'orphelin s'il remplit l'une des deux conditions alternatives posées par l'article 3 paragraphe 1. du Règlement 141/2000:

- le requérant prouve que son médicament vise une maladie «*entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté*»⁷¹; ce seuil est identique à celui repris par la Suisse⁷²;
- le requérant établit «*qu'il est peu probable que, en l'absence de mesure d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire*»⁷³. Dans ce deuxième cas de figure, le requérant n'a pas besoin d'établir un taux de prévalence particulier⁷⁴, en revanche, il doit fournir des pièces comptables détaillées

⁶⁸ Règlement (CE) 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (OJ L 18 p. 1-5, 22.1.2000).

⁶⁹ Règlement (CE) 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «*médicament similaire*» et de «*supériorité clinique*» (OJ L 103 p. 5-8, 28.4.2000).

⁷⁰ Voir les pages Internet dépendant de <http://www.emea.eu.int/hums/human/comp/orphapp.htm>.

⁷¹ Pour prouver que cette condition est remplie, le fabricant doit soumettre une documentation scientifique détaillée. Cf. l'article 2 du Règlement 847/2000; les pages 6 à 9 de la «*Guideline on the Format and Content of Applications for designation as Orphan Medical Products*» de mars 2002 (ENTR/6283/00); le document «*Points to Consider on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation*» adopté en mars 2002 (COMP/436/01). Pour le calcul de la prévalence dans la Communauté, les populations des pays de l'EEE (Islande, Norvège et Lichtenstein) sont également prises en compte. Cf. note 6, page 8 de la «*Guideline*» 6283/00.

⁷² La Communauté européenne comptant 487 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2007, ce pourcentage correspond à un maximum de 243'500 patients.

⁷³ Cf. aussi l'article 2 paragraphe 2 du Règlement 847/2000 et pages 9 à 10 de la «*Guideline*» 6283/00. Le médicament doit encore être «*désigné au diagnostic, à la prévention ou au traitement dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique*». Les exigences sont ici légèrement plus élevées que pour le médicament dont l'affection ne dépasse pas la prévalence de 5 sur 10'000 («*affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique*»). Le terme «*affection*» est délimité aux pages 3 et 7 de la «*Guideline*» 6283/00.

sur les recettes, les coûts et les bénéfices estimés pour son médicament⁷⁵.

Dans les deux hypothèses, l'entreprise doit encore démontrer, soit qu'il n'existe pas de traitement satisfaisant dans la Communauté, soit que son médicament offre un bénéfice notable par rapport au traitement existant⁷⁶. Enfin, le requérant doit fournir des informations — certes préliminaires — sur la plausibilité médicale de son médicament pour l'indication orpheline revendiquée⁷⁷.

Le Comité des médicaments orphelins (COMP) traite la demande du fabricant tendant à l'octroi du statut de médicament orphelin⁷⁸. Cette demande peut être déposée à tout moment avant la requête d'AMM corrépondante⁷⁹. L'article 5 paragraphe 5 impose au COMP un délai de 90 jours pour reconnaître ou refuser le statut de médicament orphelin. L'avis du COMP est ensuite formalisé dans une décision de l'EMEA⁸⁰. Les médicaments ayant obtenu cette reconnaissance sont immédiatement inscrits dans un registre public⁸¹. Ils font alors l'objet d'un suivi annuel de l'EMEA par le biais de rapports soumis par l'entreprise titulaire de la désignation et ce jusqu'au dépôt de la demande d'AMM⁸².

La reconnaissance du statut de médicament orphelin débouche sur trois avantages principaux. Premièrement, tout comme en Suisse, le

⁷⁴ Elle doit cependant indiquer la prévalence estimée. Cf. article 2 paragraphe 2 lettre i) du Règlement 847/2000 et page 9 de la «*Guideline*» 6283/00.

⁷⁵ Cf. article 2 paragraphe 2 lettres b) à h) du Règlement 847/2000 et pages 9 et 10 de la «*Guideline*» 6283/00. Ainsi qu'on peut s'y attendre, les entreprises pharmaceutiques ne sont guère enclines à fournir pareilles informations; elles préférèrent donc recourir à la voie alternative fondée sur le taux de prévalence. En effet, la question des coûts de la R&D pharmaceutique est hautement controversée.

⁷⁶ Article 3 paragraphe 1, lettre b du Règlement 141/00. Voir aussi l'article 2 paragraphe 3 et l'article 3 paragraphe 2 du Règlement 847/2000 et les pages 10 à 12 de la «*Guideline*» 6283/00. Le bénéfice notable (s'il existe déjà un traitement satisfaisant) doit être démontré par le requérant; les preuves fournies peuvent être préliminaires lors du dépôt de la requête tendant à l'octroi de la désignation orpheline; elles doivent être dûment complétées lors du dépôt de la demande d'AMM sous peine de perdre le statut orphelin octroyé.

⁷⁷ Voir le point A.3 à la page 6 de la «*Guideline*» 6283/00; celle-ci relève «*to support for the rationale for the development of the product in the proposed condition some preliminary pre-clinical or clinical data are generally required*».

⁷⁸ Cf. article 4 du Règlement 141/00. Le Comité est composé d'une trentaine de membres, dont trois représentants des associations de patients.

⁷⁹ Article 5 paragraphe 1 du Règlement 141/00 et article 2 paragraphe 4, lettre n) du Règlement 847/2000. Cf. aussi page 3 de la «*Guideline*» 6283/00. Si une demande d'AMM a déjà été déposée dans un Etat membre, l'octroi d'une désignation est exclu; toutefois, une telle désignation peut viser une indication thérapeutique nouvelle et orpheline d'un médicament déjà approuvé pour une autre indication.

⁸⁰ Article 5 paragraphe 8 du Règlement 141/00.

⁸¹ Article 5 paragraphe 9 du Règlement 141/00.

⁸² Article 5 paragraphe 10 du Règlement 141/00; «*Note for Guidance on the Format and Content of the Annual Report on the State of Development of an Orphan Medical Product*» adoptée en avril 2002 (COMP/189/01).

fabricant peut bénéficier de conseils scientifiques dispensés par l'EMEA⁸³. Celle-ci a d'ailleurs observé une corrélation entre ses conseils et le succès ultérieur des demandes d'AMM⁸⁴. Deuxièmement, le médicament orphelin devient éligible pour la procédure centralisée d'autorisation devant l'EMEA⁸⁵, même s'il ne satisfait pas aux conditions ordinaires fixées à l'article 3 du règlement 726/2004; il peut aussi bénéficier d'une autorisation conditionnelle permettant sa mise sur le marché avant que l'ensemble des essais cliniques n'aient été achevés (cf. chapitre 3.2.2.1. ci-dessous); son approbation par le biais de la procédure pour circonstances exceptionnelles est également possible (cf. chapitre 3.2.2.2. ci-dessous).

Troisièmement, et contrairement à la Suisse, l'EMEA octroie une période d'exclusivité commerciale indépendante du brevet. Ainsi, l'octroi de l'AMM au médicament orphelin fait démarrer une période de 10 ans pendant laquelle ni l'EMEA ni les Etats membres ne peuvent accorder d'AMM à un médicament dit similaire⁸⁶ pour la même indication thérapeutique⁸⁷. Cette période de protection a pour but de surmonter les réticences des entreprises à investir dans un médicament conçu pour un marché restreint. C'est pourquoi l'exclusivité peut être ramenée de dix à six ans si le médicament s'avère suffisamment rentable⁸⁸. Elle peut être entièrement écartée au bénéfice d'un autre médicament, notamment si le concurrent démontre la supériorité de son médicament sur le médicament orphelin déjà autorisé⁸⁹.

⁸³ Article 6 du Règlement 141/00.

⁸⁴ Cf. rapport annuel 2005 de l'EMEA, p. 22; COMP Report to the Commission in relation to Article 10 of Regulation 141/2000 on orphan medicinal products (EMEA/35218/2005) (25 juillet 2005), p. 24.

⁸⁵ Il s'agit d'une option donnée à l'entreprise pharmaceutique. Cf. article 7 paragraphe 1 du Règlement 141/00.

⁸⁶ Le degré de similarité dans les principes actifs est défini avec passablement de détail à l'article 3 paragraphe 3, lettres b) et c) du Règlement 847/2000.

⁸⁷ Article 8 paragraphe 1 du Règlement 141/00. Les termes figurant à cette disposition sont explicités à l'article 3 paragraphe 3 du Règlement 847/2000.

⁸⁸ Article 8 paragraphe 2 du Règlement 141/00.

⁸⁹ L'article 8 paragraphe 3 du Règlement 141/00 prévoit encore deux autres situations où l'exclusivité peut être écartée. Le Règlement 847/2000 précise à son article 3 paragraphe 3 lettre d) les termes énoncés à la lettre c) de l'article 8 paragraphe 3 du Règlement 141/00. En principe, l'entreprise sollicite une AMM pour son médicament similaire à un médicament orphelin déjà approuvé doit conduire des essais cliniques comparatifs si elle entend démontrer une efficacité supérieure de son médicament; les entreprises pharmaceutiques hésitent souvent à procéder à de tels essais.

En 2006, le COMP a reçu 104 demandes tendant à l'octroi du statut d'orphelin; il l'a accordé à 81 reprises⁹⁰. Cette même année, onze médicaments orphelins ont reçu leur AMM⁹¹.

3.2. Maladies mortelles

Tant l'Union européenne que la Suisse ont introduit récemment des procédures facilitant la mise à disposition de médicaments destinés aux patients gravement malades.

3.2.1. En Suisse: l'autorisation de durée limitée

En Suisse, depuis le 1^{er} octobre 2006, les médicaments contre les maladies mortelles peuvent bénéficier d'une autorisation particulière prévue à l'article 9 alinéa 4 LPT. Cette autorisation se fonde sur un dossier clinique réduit, qui peut même être encore en développement; en contrepartie, l'autorisation est d'une durée limitée⁹². Cette autorisation permet tant la distribution par une entreprise que la remise par un pharmacien ou un médecin avec pharmacie privée. En d'autres termes, elle officialise l'usage compassionnel («*compassionate use*») anciennement régi par des directives non contraignantes⁹³.

Les premières directives sur l'usage compassionnel résultaient de la prise de conscience provoquée par la découverte des inhibiteurs de la protéase contre le sida. Les résultats préliminaires des essais cliniques communiqués aux autorités américaines en 1995/1996 étaient tellement spectaculaires qu'il se justifiait, en Suisse également, de mettre ces médicaments à disposition des patients sans attendre l'achèvement en bonne et due forme des essais, respectivement le terme d'une procédure ordinaire d'autorisation⁹⁴.

⁹⁰ Voir le rapport annuel 2006, à la p. 18. A la différence de la Suisse, l'Union européenne donne également des informations sur ses décisions de refus et sur les retraits de demande des requérants. Ainsi, vingt demandes ont été retirées avant décision du COMP en 2006. Id. Un requérant choisit généralement de retirer sa demande plutôt que de se la voir refuser.

⁹¹ Cf. rapport annuel 2006 de l'EMEA, p. 25.

⁹² Une AMM ordinaire a une validité de cinq ans, renouvelable. Cf. article 16 LPT.

⁹³ L'OICM, prédecesseur de Swissmedic, avait formalisé ces facilités d'accès en adoptant en 2000 des explications écrites (Bulletin de l'OICM 3/2000, p. 168ss). Voir aussi PETER MOSMANN & MARKUS SCHOTT, Heilmittelgesetz, Basler Kommentar, Helbing & Liechtenhahn (2006), au passage concernant l'article 9 (49).

⁹⁴ Cf. aussi motion Grobet 96.3243 demandant la possibilité d'utiliser, sous strict contrôle médical dans les hôpitaux publics, des médicaments non encore enregistrés par l'OICM; Message du Conseil fédéral relatif à la LPT, FF 1999 p. 3167s. Pour un résumé de la situation à l'époque, l'article intitulé «Abgabe von neuen Aids-Medikamenten» publié dans la NZZ du 28 mai 1996.

Dix ans plus tard, lors de l'élaboration des dispositions d'application de l'article 9 LPT dans l'OASMed révisée de 2006, il est apparu nécessaire de dépasser cette idée originelle pour étendre cette flexibilité notamment à des médicaments étrangers permettant de répondre à une urgence de santé publique, tel l'éclatement d'une épidémie non endémique ou la pénurie temporaire d'un médicament au bénéfice d'une AMM ordinaire⁹⁵. La Suisse a choisi de traiter ce vaste champ d'application dans une seule ordonnance, alors que dans l'Union européenne, celui-ci est divisé en diverses procédures spécifiques (voir ci-dessous 3.2.2).

L'ordonnance crée – et les commentaires reprennent – une distinction entre le médicament complètement nouveau (chapitre 3.2.1.1. ci-dessous) et celui qui a déjà été autorisé à l'étranger (chapitre 3.2.1.2. ci-dessous). Dans le premier cas de figure, Swissmedic doit effectuer un examen approfondi, même si accéléré, de la demande; dans le second cas de figure, Swissmedic peut s'en dispenser en se fiant à la décision positive adoptée par l'autorité étrangère.

3.2.1.1. Le médicament n'a jamais été approuvé

Pour bénéficiaire de l'autorisation spéciale de l'article 9 alinéa 4 LPT, le fabricant ou le pharmacien doit prouver:

- a) que le médicament est destiné à une maladie grave, soit celle dont «l'évolution spontanée entraîne en règle générale une invalidité chronique grave ou la mort à court terme du patient»⁹⁶; le seuil de gravité est plus élevé que pour un médicament orphelin⁹⁷;

⁹⁵ Article 20 OASMed. Voir le rapport explicatif relatif à la révision totale de l'OASMed, p. 13.

⁹⁶ Cf. article 18 lettre a OASMed. Cette condition fait l'objet de commentaires dans le rapport explicatif de Swissmedic: «[Le but est] d'éviter que la maladie progressant, elle ne cause de dommages irréversibles, tels que la perte d'une fonction vitale ou d'un sens (cécité, p. ex.) ou entraîne le décès de la personne pendant la durée de ladite procédure [à savoir la procédure ordinaire d'AMM]. Le régime dérogatoire [...] doit être justifié par l'imminence du danger pour la santé. Ainsi, les maladies qui évoluent lentement ne remplissent pas les critères liés à ce statut, même si elles peuvent avoir une issue fatale. Elles permettent en effet de disposer du temps nécessaire à une procédure rapide d'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article 5 OMed voire même à une procédure ordinaire. C'est pourquoi le critère "maladie dont l'évolution spontanée entraîne en règle générale [...] la mort du patient à court terme" dépend essentiellement de la durée habituelle d'une procédure d'autorisation, qui est variable d'un dossier à un autre.» (p. 12-13).

Il va toutefois de soi que des médicaments qui guériraient des maladies dont l'évolution ne peut être actuellement que contenue (par exemple le sida) pourraient bénéficier d'un tel statut.

⁹⁷ Comparer l'article 18 lettre a OASMed avec l'article 4 alinéa 1 lettre a et alinéa 2 lettre b OASMed. S'agissant d'un médicament orphelin, l'ordonnance n'exige pas une menace pour la vie «à court terme» ou une invalidité chronique «grave» (contrairement au médicament contre une maladie mortelle du chapitre 4, section 3 de l'OASMed).

- b) qu'il n'existe pas contre cette maladie d'autres médicaments au bénéfice d'une AMM ou qu'aucun médicament autorisé n'est disponible⁹⁸;
- c) que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique important⁹⁹;
- d) qu'au vu des risques engendrés pour la santé des patients, il ne serait pas raisonnable d'attendre que toutes les preuves soient réunies¹⁰⁰.

Les résultats d'essais cliniques soumis avec la demande doivent être suffisants pour établir que le médicament promet un bénéfice thérapeutique important ou notable¹⁰¹ et que son utilisation sera compatible avec la protection de la santé (c'est-à-dire qu'il est raisonnablement sûr). L'ordonnance ne précise pas le degré nécessaire d'avancement des essais cliniques¹⁰². Selon Swissmedic, l'exigence de protection de la santé publique implique que les résultats intermédiaires utilisés pour l'expertise soient significatifs et convaincants, en d'autres termes, ils ont en principe été obtenus dans le cadre d'une étude de phase III. Il s'ensuit que la collaboration du fabricant est indispensable, même lorsque le requérant est un pharmacien ou un médecin pharmacien.

Le requérant doit encore expliquer à Swissmedic combien de temps sera nécessaire pour réunir les preuves scientifiques usuellement requises en procédure ordinaire¹⁰³. Sur la base de cette information, l'Institut détermine s'il serait raisonnable d'attendre un dossier scientifique complet. L'OASMed n'exige pas que l'entreprise démontre que cette autorisation spéciale ne nuira pas à l'avancement des essais cliniques, ni que les patients suisses n'ont pas la possibilité de participer aux essais¹⁰⁴.

⁹⁸ Cf. article 18 lettre b OASMed.

⁹⁹ Cf. article 18 lettre c OASMed.

¹⁰⁰ Cf. article 18 lettre d OASMed.

¹⁰¹ L'article 19 alinéa 1 lettre c OASMed utilise l'expression «bénéfice thérapeutique notable» tandis que l'article 18 lettre c OASMed parle de «bénéfice thérapeutique important» et que l'article 9 alinéa 4 LPT se réfère à «une grande utilité thérapeutique». Le rapport explicatif soumis avec le projet d'OASMed évoque des médicaments «si nettement supérieurs aux médicaments autorisés qu'il serait éthiquement insoutenable d'en priver ceux qui ne participent pas à une étude clinique». La terminologie aurait mérité d'être unifiée.

¹⁰² Les explications du rapport de Swissmedic se bornent à indiquer que le degré de preuve est fonction du degré de gravité de la maladie.

¹⁰³ Cf. article 19 alinéa 1 lettre d OASMed.

¹⁰⁴ Aux Etats-Unis, l'accès précoce à des médicaments non encore autorisés a parfois entravé le recrutement de sujets de recherche pour les essais cliniques. Voir par ex. PETER ARNO & KARYN L. FEIDEN, *Against the Odds: The Story of AIDS Drug Development, Politics and Profits*, Perennial (1993); FDA, *Proposed rule on Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use*, 71 Federal Register 75147-75168, à la p. 75150 (December 14, 2006).

Les commentaires susmentionnés de Swissmedic précisent que la demande du requérant est traitée en priorité, c'est-à-dire conformément aux délais de la procédure accélérée (cf. chapitre 2.3.1. ci-dessus)¹⁰⁵. Le préavis de Swissmedic est donc rendu moins de 130 jours après le dépôt de la demande.

3.2.1.2. Le médicament a déjà été approuvé dans un autre pays

L'article 20 OASMed introduit un cas de figure alternatif lorsque le médicament contre la maladie mortelle a déjà été autorisé «dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent»¹⁰⁶. Le médicament doit avoir été mis au bénéfice d'une AMM ordinaire (étrangère), ce qui sous-entend que la documentation clinique complète a déjà été rassemblée et soumise pour examen à cette autorité étrangère. Le requérant doit établir l'identité entre le médicament admis à l'étranger et le médicament destiné à la Suisse; il peut ensuite soumettre à Swissmedic le dossier remis à l'autorité étrangère¹⁰⁷.

Quand bien même l'ordonnance ne le stipule pas, Swissmedic délivre alors l'autorisation «sans examen préalable de la documentation scientifique», mais en se fiant à la décision prise par l'autorité étrangère¹⁰⁸. Le délai de traitement est particulièrement bref, soit huit à dix semaines pour obtenir le préavis¹⁰⁹. Cette reconnaissance unilatérale des AMM délivrées principalement par l'Union européenne et les Etats-Unis est exceptionnellement justifiée par la gravité de la situation et l'urgence sanitaire.

3.2.1.3. Rapports entre l'AMM et l'autorisation de durée limitée

L'article 21 OASMed confirme que l'autorisation délivrée par Swissmedic est de durée limitée, mais ne fixe pas de limite. Par renvoi au rapport explicatif de Swissmedic de juin 2005, on admettra que la durée maximale est de cinq ans¹¹⁰. Cette durée est toutefois prolongeable sans plafond¹¹¹.

L'OASMed ne contraint pas explicitement le fabricant à poursuivre l'étude de son médicament après l'octroi de l'autorisation. Swissmedic peut toutefois l'exiger puisqu'il est habilité de façon générale à lier

¹⁰⁵ Cf. point 2.3. des commentaires de Swissmedic.

¹⁰⁶ Dans le numéro de mars 2002 de son Journal (p. 107), Swissmedic a donné une liste des pays reconnus comme ayant institué un contrôle des médicaments équivalent à celui de la Suisse.

¹⁰⁷ Cf. point 2.2. des commentaires de Swissmedic.

¹⁰⁸ Page 13 du rapport explicatif de juin 2005.

¹⁰⁹ Cf. point 2.3. des commentaires de Swissmedic.

¹¹⁰ Page 12 du rapport.

¹¹¹ Voir à ce sujet les explications au point 2.5. des commentaires de Swissmedic.

l'AMM à des charges et à des conditions¹¹². De plus, une menace pèse sur le fabricant: son autorisation de durée limitée ne sera pas renouvelée si un concurrent a entre-temps reçu l'AMM ordinaire pour un médicament équivalent.

Tous les médicaments mis au bénéfice de l'autorisation spéciale de durée limitée sont énumérés dans un registre Internet¹¹³. Celui-ci est accessible au public, mais uniquement en allemand et sous la forme d'un fichier Excell, son libellé scientifique et lapidaire le destine surtout à l'usage des professionnels¹¹⁴. Au 1^{er} janvier 2007, le fichier recensait 24 médicaments approuvés après le 1^{er} octobre 2006¹¹⁵.

Pour l'instant, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) n'a pas déterminé si les médicaments approuvés selon la procédure du chapitre 4, section 3, de l'OASMed peuvent être inclus dans la Liste des spécialités (LS) remboursées par les caisses-maladie¹¹⁶. A défaut d'inclusion dans la LS, on pourrait envisager une prise en charge par le biais de l'exception jurisprudentielle issue de l'ATF 130 V 532¹¹⁷.

3.2.2. Dans l'Union européenne

L'Union européenne a introduit trois types d'autorisations visant à accélérer la mise à disposition de médicaments estimés prometteurs contre des maladies graves. Les deux premières sont l'autorisation conditionnelle (chapitre 3.2.2.1. ci-dessous) et l'autorisation pour circonstances exceptionnelles (chapitre 3.2.2.2. ci-dessous), toutes deux délivrées au terme d'une procédure gérée par l'EMEA. La troisième procédure, relative à l'autorisation compassionnelle (chapitre 3.2.2.3. ci-dessous), ne fait intervenir l'EMEA que dans une mesure réduite, puisqu'elle est essentiellement du ressort des Etats membres.

¹¹² Article 16, alinéa 1 LPTh.

¹¹³ Article 22 OASMed et point 2.4. des commentaires de Swissmedic.

¹¹⁴ Cf. le document à partir de <http://www.swissmedic.ch/files/pdf/befristet2.xls>.

¹¹⁵ En 2005, 23 médicaments ont été approuvés pour une durée limitée. Cf. rapport d'activité 2005, p. 41. Cependant, ces médicaments ne sont pas inclus dans le registre qui n'englobe que les médicaments approuvés après l'entrée en vigueur de l'OASMed modifiée le 1^{er} octobre 2006.

¹¹⁶ Information fournie par email par Monsieur Reinhard Kämpf de l'OFSP le 4 avril 2007.

¹¹⁷ Arrêt du 14 septembre 2004 (K. 103/03). A son considérant 6.1., le Tribunal fédéral des assurances établit d'ailleurs un parallèle entre le remboursement exceptionnel de médicaments indispensables mais prescrits hors indication (et qui, pour cette raison, ne sont en principe pas à charge de l'assurance obligatoire de soins) et l'autorisation de durée limitée octroyée par Swissmedic selon l'article 9 alinéa 4 LPTh.

3.2.2.1. L'AMM conditionnelle

Dans la Communauté européenne, la «procédure d'autorisation conditionnelle», entrée en vigueur début avril 2006, est un équivalent partiel de l'autorisation suisse de durée limitée (cf. chapitre 3.2.1. ci-dessus) avec laquelle elle partage certaines conditions et modalités d'engagement.

La procédure d'autorisation conditionnelle concerne les médicaments qui relèvent de la compétence de l'EMA¹¹⁸. Le Règlement 507/2006¹¹⁹ énumère les conditions de cette autorisation temporaire évoquée à l'article 14 paragraphe 7 du Règlement 726/2004. Pour mettre en œuvre le Règlement 507/2006, l'EMA a soumis à la consultation un projet de «Guideline»¹²⁰.

L'AMM conditionnelle est envisagée, soit par le fabricant, soit par l'autorité elle-même¹²¹, lorsque l'intérêt des patients veut qu'un nouveau médicament soit mis à leur disposition avant que toutes les données cliniques n'aient été réunies¹²². L'AMM conditionnelle peut être octroyée dans le cadre d'une procédure accélérée, conformément à l'article 14, paragraphe 9 du Règlement 726/2004 (cf. ci-dessus chapitre 2.3.2.).

L'engagement de cette procédure est prévu si l'une au moins des trois conditions ci-après est satisfaite:

- a) le médicament traite, prévient ou diagnostique une maladie invalidante grave ou potentiellement mortelle¹²³;

¹¹⁸ Cette autorisation conditionnelle ne s'applique qu'aux médicaments qui sont approuvés en procédure centralisée devant l'EMA, à l'exclusion des médicaments approuvés en procédure décentralisée/reconnaissance mutuelle ou en procédure nationale.

¹¹⁹ Règlement (CE) 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du Règlement (CE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil.

¹²⁰ CHMP, «Guideline on the Scientific Application and the Practical Arrangements Necessary to Implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the Conditional Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use Falling within the Scope of Regulation (EC) No 726/2004», (EMA/509951/2006), soumise pour consultation: de décembre 2006 à mars 2007 (ci-après: «Guideline» 509951).

¹²¹ Selon l'article 3 paragraphe 2, le CHMP de l'EMA peut également proposer une autorisation conditionnelle alors que le fabricant a sollicité une AMM ordinaire. Il le fera si les données soumises par le fabricant à l'appui de sa demande sont insuffisantes au regard des exigences de l'AMM ordinaire, mais correspondent aux exigences moindres de l'AMM conditionnelle. Voir aussi p. 6 de la «Guideline» 509951.

¹²² Si le médicament est déjà au bénéfice d'une AMM, ses nouvelles indications thérapeutiques ne peuvent être autorisées par le biais d'une AMM conditionnelle. Cf. p. 2 de la «Guideline» 509951.

¹²³ Article 2, point 1 du Règlement 507/2006. Sur cette notion, voir aussi le point A.1.1.1., p. 3, de la «Guideline» 509951.

- b) il est conçu pour une situation d'urgence lors de «menaces pour la santé publique dûment reconnues soit par l'Organisation mondiale de la santé soit par la Communauté»¹²⁴, ou
- c) il s'agit d'un médicament reconnu comme orphelin conformément au Règlement 141/2000 (cf. chapitre 3.1.2. ci-dessus).

Quatre conditions d'octroi de l'autorisation figurent à l'article 4 du Règlement 507/2006. En résumé, d'un point de vue de santé publique¹²⁵, la mise à disposition anticipée du médicament doit permettre de combler, avec un rapport bénéfice/risque favorable¹²⁶, un besoin médical jusqu'alors insatisfait¹²⁷. Par ailleurs, le fabricant doit être en mesure de fournir – dans un délai déterminé et si possible bref – une documentation complète¹²⁸, si tel n'est pas le cas, une autorisation pour circonstances exceptionnelles est plus appropriée (cf. chapitre 3.2.2.2. ci-dessus).

S'agissant du bénéfice thérapeutique ressortant des premiers essais cliniques, il doit être si important que l'accès anticipé au médicament s'impose. La «Guideline» anticipe que le stade d'essais atteint lors de la demande sera assez avancé¹²⁹:

«In general, the demonstration of a positive benefit-risk balance should be based on (comprehensive) scientific evidence, in particular evidence from therapeutic confirmatory trials that can provide the most clinically relevant and convincing evidence directly related to the primary objective of the trial (randomized controlled trials). In particular, the design of clinical studies pertinent to the claimed indication should in general be controlled and steps should be taken to avoid bias, including methods of randomisation and blinding.»¹³⁰

Suite à l'octroi de l'AMM conditionnelle, le fabricant demeure tenu de poursuivre les essais cliniques nécessaires à l'octroi de l'AMM ordinaire. Les essais à effectuer sont définis en détail dans un programme

¹²⁴ Sur cette notion, voir aussi le point A.1.1.2., p. 3, de la «Guideline» 509951.

¹²⁵ Cf. point A.1.2.(d), p. 5-6, de la «Guideline» 509951.

¹²⁶ Cf. point A.1.2.(a), p. 3, de la «Guideline» 509951.

¹²⁷ Sur cette notion de besoin médical insatisfait, voir le point A.1.2.(c), p. 5, de la «Guideline» 509951.

¹²⁸ Au point A.1.2.(b), p. 4, de la «Guideline» 509951, le CHMP énumère les points du descriptif de chaque étude que le fabricant doit communiquer avec sa demande d'AMM conditionnelle.

¹²⁹ Dans les situations d'urgence visées à la lettre b ci-dessus, le niveau de preuve scientifique peut être plus bas et «les données précliniques ou pharmaceutiques [peuvent également être] incomplètes».

¹³⁰ Cf. point A.1.2.(a), p. 3, de la «Guideline» 509951.

contraignant et rendu public par l'autorité¹³¹. Par le biais de la notice d'emploi et du résumé des caractéristiques du produit (RCP), les patients et les médecins sont avisés de la nature particulière de l'autorisation¹³², ils savent ainsi que la sécurité et l'efficacité du médicament ne sont pas aussi bien connus que pour un médicament ayant reçu une AMM ordinaire.

Tant que l'AMM conditionnelle n'a pas été convertie en une AMM ordinaire, l'autorité reçoit et examine chaque année un dossier mis à jour afin de s'assurer que le rapport risque/bénéfice reste adéquat¹³³. A terme, toutes les AMM conditionnelles sont censées être transformées en AMM ordinaires.

A ce jour et sous l'empire du nouveau droit, seul un petit nombre de demandes d'AMM conditionnelles a été accepté par le CHMP¹³⁴.

3.2.2.2. L'AMM pour circonstances exceptionnelles

Le Règlement 726/2004 (à son article 14, paragraphe 8) et la Directive 2001/83 (à son article 22 et son Annexe I, Partie II.6.) consacrent une forme – quelque peu hybride – d'AMM: l'autorisation dans des circonstances exceptionnelles¹³⁵. Les conditions d'octroi sont précisées dans une «*Guideline*» de décembre 2005¹³⁶.

L'autorisation pour circonstances exceptionnelles peut entrer en considération si le requérant prouve que l'une des trois conditions suivantes est remplie:

- a) «*les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets*»¹³⁷;

¹³¹ Article 5 du Règlement 507/2006 et point A.5, p. 7, de la «*Guideline*» 509951.

¹³² Article 8 du Règlement 507/2006 et point A.5, p. 7, de la «*Guideline*» 509951.

¹³³ Article 6 du Règlement 507/2006, point B, p. 7-9 de la «*Guideline*» 509951.

¹³⁴ Le CHMP a rendu des opinions positives pour:

– *Suient* en avril 2006 (mentionnée comme étant la première autorisation de ce type rendue sous l'égide du nouveau Règlement et aujourd'hui au bénéfice d'une AMM ordinaire);

– *Diacomit* en octobre 2006;

– *Precizia* en décembre 2006.

Voir aussi le rapport annuel 2006 de l'EMEA, à la p. 25.

¹³⁵ Avant le Règlement 726/2004, un système présentant certaines analogies existait sous l'égide de l'article 13 paragraphe 2 du Règlement 2309/93 (aujourd'hui abrogé).

¹³⁶ Cf. EMEA, CHMP, «*Guideline on Procedures for the Granting of a Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances*, Pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004», (EMEA/357981/05), entrée en vigueur le 16 décembre 2005 (ci-après: «*Guideline*» 357981).

¹³⁷ Le degré de rareté envisagé ici doit excéder assez nettement le seuil minimal de 5/10'000 prévu pour les médicaments orphelins. Cf. page 4 de la «*Guideline*» 357981.

- b) «*l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets*»; ou

- c) «*des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements*»¹³⁸.

Ces circonstances doivent rendre impossible ou excessivement difficile la conduite d'essais cliniques ordinaires, et ce même dans les délais prolongés que permet l'AMM conditionnelle. Cette impossibilité fait l'objet de discussions entre l'autorité et le requérant le plus tôt possible dans le processus de soumission¹³⁹. Ensuite, sur la base du dossier déposé, l'autorité détermine si l'une des trois conditions susmentionnées est satisfaite et si les données scientifiques sont néanmoins suffisantes pour admettre que le médicament présente un profil risque/bénéfice positif. Dans ce cas, elle octroie l'AMM, mais la soumet à des conditions.

L'EMEA peut aussi proposer elle-même l'octroi d'une autorisation pour circonstances exceptionnelles lorsque le fabricant a sollicité un autre type d'autorisation¹⁴⁰. Cette possibilité est utile si, de l'avis du CHMP, le dossier soumis par le fabricant ne contient pas les éléments scientifiques justifiant une AMM ordinaire ou conditionnelle¹⁴¹, mais que l'intérêt médical apparent du produit justifie tout de même sa mise sur le marché moyennant restrictions.

Le requérant mis au bénéfice de cette autorisation doit s'engager à poursuivre l'étude clinique de son médicament; le type d'essais devant être conduit est discuté et établi d'un commun accord avec l'autorité. Tout comme pour l'autorisation conditionnelle, le programme d'étude est rendu public, y compris les délais imposés pour l'achèvement des essais exigés¹⁴². Les médecins et les patients sont également informés de la nature spéciale de l'autorisation, la notice d'emploi en faisant état. Le médicament ainsi autorisé ne doit être disponible que sur prescription et des restrictions plus poussées peuvent être imposées.

Par la suite, le dossier du médicament est réexaminé chaque année, de manière à tenir compte des informations supplémentaires acquises par le biais des essais cliniques conduits après autorisation¹⁴³. Toute-

¹³⁸ Point 6, partie II, Annexe I de la Directive 2001/83.

¹³⁹ Cf. par ex. le document sur Internet intitulé «*Marketing authorisation under exceptional circumstances*» à <http://www.emea.eu.int/humans/human/prescrib/exceptcircum.htm>.

¹⁴⁰ Cf. page 6 de la «*Guideline*» 357981.

¹⁴¹ Contrairement à l'AMM conditionnelle, la procédure pour circonstances exceptionnelles est en principe employée lorsque l'octroi d'une AMM ordinaire apparaît peu probable, même à moyen ou long terme.

¹⁴² Cf. page 6 de la «*Guideline*» 357981.

¹⁴³ Cf. p. 7 de la «*Guideline*» 357981. Pour le détail de la procédure, se référer à EMEA, Standard Operating Procedure, «*Annual Re-Assessment of products under exceptional circumstances*» (SOP/H/3064) (août 2006).

fois, cinq ans après son octroi initial, l'autorisation devient en principe de durée indéterminée¹⁴⁴.

A ce jour, seul un petit nombre de médicaments a reçu, sous l'égide du nouveau régime, une autorisation pour circonstances exceptionnelles¹⁴⁵.

3.2.2.3. L'autorisation compassionnelle

L'article 83 du Règlement 726/2004 entré en vigueur le 20 novembre 2005 a introduit au niveau communautaire une possibilité supplémentaire d'autoriser un médicament prometteur destiné à une maladie grave. Chaque Etat membre est libre d'y recourir, le rôle de l'EMA étant simplement de fournir un appui scientifique et de favoriser une certaine harmonisation des conditions d'accès¹⁴⁶. Les Etats membres peuvent toujours instaurer d'autres dérogations au principe de l'AMM afin de faciliter l'accès des patients aux médicaments avant l'autorisation¹⁴⁷; autrement dit, la législation européenne n'a pas pour effet de préempter les règles nationales.

L'autorisation compassionnelle de l'article 83 est requise par l'entreprise pharmaceutique; elle porte sur son médicament et le rend disponible à un groupe indéterminé de patients. Bien qu'il s'agisse d'une autorisation générale, la terminologie européenne emploie le terme d'«*usage compassionnel*»; par contraste, en Suisse, cette expression est plutôt utilisée lorsque le bénéficiaire est un patient identifié.

¹⁴⁴ «*The renewal of the marketing authorisation of a medicinal product under exceptional circumstances follows the same rules as a "normal" marketing authorisation. After 5 years, the marketing authorisation will then be renewed under exceptional circumstances for an unlimited period, unless the competent authority decides, on justified grounds relating to pharmacovigilance, to proceed with one additional five-year renewal.*». Cf. aussi, le document sur Internet, intitulé: «*Renewals*» à <http://www.emea.eu.int/humans/human/postguidance/q66.htm>. Lors du renouvellement, il peut aussi être décidé de changer le statut d'autorisation pour circonstances exceptionnelles à autorisation ordinaire. Cf. point 3.5.1.1., p. 8, de la «*Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure*» (EMA/CHMP/2990/00) (20 octobre 2005).

¹⁴⁵ Sous l'empire du nouveau régime, le CHMP a émis une opinion positive pour:

- *Elaprase* en octobre 2006;

- *Darunavir* contre la grippe en décembre 2006;

- *Focetria* contre la grippe en février 2007.

¹⁴⁶ La procédure à suivre est complexe et décrite aux points 4 et 5 de la «*Guideline*». Cf. EMA, CHMP, Draft, «*Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products*, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004», (EMA/27170/2006), adoptée le 19 juillet 2007 (ci-après: «*Guideline*» 27170). Cf. également le document «*Questions and Answers*», (EMA/CHMP/72144/2006) (20 mars 2006).

¹⁴⁷ Voir, par exemple en France, le régime des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) prévu par les articles L.5121-12 et R.5121-68 à 5121-76 du code de la santé publique et le document récapitulatif de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps) intitulé «*Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation*» (9 novembre 2005).

Pour que la procédure de l'article 83 soit mise en œuvre, la maladie en cause doit être grave ou mortelle¹⁴⁸ et il ne doit pas exister d'alternative médicamenteuse autorisée dans un ou plusieurs pays de l'Union Européenne¹⁴⁹. Le médicament ainsi autorisé doit soit avoir été soumis en vue d'autorisation selon la procédure communautaire centralisée (mais pas encore approuvé)¹⁵⁰, soit être en cours d'essais cliniques (même s'il n'est pas éligible pour la procédure centralisée). Tous les médicaments mis au bénéfice de cette autorisation sont répertoriés dans un registre public¹⁵¹.

Dans sa «*Guideline*» relative à l'utilisation compassionnelle, l'EMA insiste sur ce que cette autorisation n'entrave pas le bon avancement des essais cliniques, dès lors que seules les données résultant de ces derniers pourront justifier l'octroi d'une AMM définitive. Ainsi, un patient ne devrait pas recevoir le médicament par le biais du programme compassionnel s'il peut participer à un essai clinique.

La «*Guideline*» indique encore que l'efficacité du médicament ainsi autorisé doit avoir été établie, en principe, par des essais de phase III («*mature randomised phase III trials*»), mais que des essais particulièrement prometteurs de phase II («*exploratory trials* [e.g., *uncontrolled phase II trials* ...]») peuvent parfois suffire.

A ce jour, on ne recense guère de demandes selon cette procédure de «*compassionate use*»; la première a été déposée courant 2006¹⁵². En revanche, le nombre de programmes de «*compassionate use*» gérés par les Etats membres eux-mêmes est nettement plus élevé. Par exemple, 21% des médicaments ayant reçu une désignation orpheline sont accessibles via des programmes compassionnels¹⁵³.

¹⁴⁸ Selon l'article 83 paragraphe 2, il s'agit d'une «*maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger*». Voir également les explications fournies par l'EMA à la p. 4 de sa «*Guideline*» 27170, laquelle mentionne en particulier le sida et le cancer.

¹⁴⁹ S'il existe déjà un autre médicament contre la maladie en cause, une autorisation selon l'article 83 peut tout de même être délivrée si les preuves scientifiques donnent à croire que le nouveau médicament comporte des avantages sur le médicament existant. Voir les explications sur cette condition à la page 5 de la «*Guideline*» 27170.

¹⁵⁰ Si le médicament a déjà reçu l'AMM, il ne peut faire l'objet d'une autorisation compassionnelle, même si l'utilisation médicale projetée diffère de celle ayant reçu l'AMM.

¹⁵¹ Cf. point 8 de la «*Guideline*» 27170.

¹⁵² Cf. EMA work programme 2006 (EMA/AMB/374230/2005), p. 17.

¹⁵³ Cf. COMP Report to the Commission in relation to Article 10 of Regulation 141/2000 on orphan medicinal products, p. 23 (EMA/A/35218/2005); Annex 1 to the report (EMA/193930/2005).

4. L'accès à des médicaments non autorisés destinés à des patients particuliers

4.1. En Suisse

Avant la révision de l'OASMed, Swissmedic réglait par le biais de deux aides-mémoire la mise à disposition de médicaments non autorisés destinés à des patients individuels. Compte tenu des nouvelles procédures entrées en vigueur en octobre 2006, en particulier la procédure d'autorisation de durée limitée examinée au chapitre 3.2.1.1., le rôle résiduel des autorisations que consacraient ces aides-mémoire est en cours de réexamen par Swissmedic. Aussi, seules les règles sur l'importation par le patient ou le médecin seront analysées ici.

Le droit suisse aux articles 20 LPTh et 36 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd; RS 812.212.1) admet l'importation de petites quantités de médicaments sans AMM suisse aussi bien par le patient lui-même que par un pharmacien ou un médecin pharmacien. Il s'agit d'éviter que des personnes ne soient abandonnées à leur maladie simplement parce qu'aucune entreprise n'a fait autoriser en Suisse un médicament pourtant disponible à l'étranger¹⁵⁴.

4.1.1. L'importation par le patient

Selon l'article 36 alinéa 1 OAMéd, chacun peut, pour sa consommation personnelle, importer vers la Suisse une petite quantité de médicaments dénués d'AMM suisse¹⁵⁵. Pour que l'importation soit matériellement possible, le produit doit être disponible sur un marché étranger, que ce soit ou non sous la forme d'un médicament¹⁵⁶. Un pro-

¹⁵⁴ Compte tenu de la taille réduite du marché suisse, des entreprises esiment parfois que le volume prévu des ventes d'un médicament ne compensera pas les dépenses liées à ses procédures d'octroi d'AMM et de remboursement.

¹⁵⁵ A contrario et en théorie, si le médicament importé est autorisé en Suisse, l'article 36 alinéa 1 OAMéd ne s'applique logiquement pas et l'importation par le particulier ne devrait pas être soumise aux limitations de quantité. Toutefois, Swissmedic considère que l'autorisation suisse selon l'article 36 englobe tous les aspects du médicament: de la substance active aux excipients, en passant par la notice d'emploi. Dès lors, même lorsque le médicament importé est chimiquement identique à un médicament commercialisé en Suisse et que la même société pharmaceutique fabrique dans une même usine les deux versions du produit, la notice d'emploi du premier ne sera jamais identique à celle du second. Ainsi, un médicament importé de l'étranger ne sera jamais considéré comme un médicament autorisé en Suisse au sens de l'article 36 alinéa 1 OAMéd.

La Commission de recours pour les produits thérapeutiques (CRPT) n'a pas tranché spécifiquement ce point, mais sa décision du 27 octobre 2006 (HM 06.183) adopte une interprétation plutôt restrictive du médicament autorisé en Suisse.

¹⁵⁶ Le produit peut ainsi être disponible à l'étranger en tant que complément alimentaire.

duit qualifié de complément alimentaire à l'étranger sera, en Suisse, requalifié comme médicament si son dosage excède celui admis par la réglementation suisse sur les denrées alimentaires¹⁵⁷. De surcroît, un tel produit sera automatiquement qualifié de médicament si la documentation qui l'accompagne fait état d'un effet sur une maladie¹⁵⁸.

La jurisprudence a fixé la quantité maximale de médicaments importés à environ un mois de traitement¹⁵⁹; cette limite est assez basse, car le souci est de préserver le système d'AMM obligatoire pour les fabricants. En effet, si le fabricant sait que le traitement peut se faire par importation à la demande, son intérêt à solliciter une AMM suisse diminue.

Ce seuil maximum d'un mois est calculé en fonction du dosage recommandé (le plus élevé si différents dosages sont admis). Au-delà de cette limite, l'importation est illégale et le médicament peut être confisqué, renvoyé ou détruit. La consommation de tous les membres du ménage peut être prise en compte, à condition toutefois que le besoin de chacun d'entre eux soit démontré¹⁶⁰. L'article 36 n'exige en revanche pas que le patient fasse état d'un besoin médical non satisfait par les médicaments disponibles sur le marché suisse.

Lorsque toutes les conditions sont remplies, l'article 36 OAMéd accorde un droit aux patients; ce droit n'a pas à être consacré par une autorisation de Swissmedic. Ce droit est indépendant de la catégorie de vente à laquelle appartient le médicament étranger (sur ou sans ordonnance médicale)¹⁶¹. S'agissant de médicaments à usage humain¹⁶², seuls ceux contenant des OGM¹⁶³ ou des stupéfiants¹⁶⁴ sont exclus.

4.1.2. L'importation par un professionnel de la santé

Pour satisfaire les besoins d'un patient déterminé devant être traité par un médicament non autorisé en Suisse, la LPTh à son article 20 alinéa 2 lettre b prévoit que le Conseil fédéral peut habiliter les person-

¹⁵⁷ Cf. décision de la CRPT du 14 juin 2005, HM 04.091, publiée dans la JAAC 70.20.

¹⁵⁸ Cf. décision de la CRPT du 27 janvier 2006, HM 05.117.

¹⁵⁹ Au-delà de cette limite, l'importation est illégale et le médicament peut être confisqué. Cf. par exemple la décision JAAC 70.20.

¹⁶⁰ Cf. JAAC 70.20 déjà cité; également décision de la CRPT du 5 septembre 2005, HM 05.099. Décision du 28 février 2006, HM 06.155; décision du 27 janvier 2006, HM 05.117.

¹⁶¹ Cf. l'article 36 alinéa 1 lettre a OAMéd.

¹⁶² A noter que s'agissant de médicaments à usage vétérinaire, l'exclusion s'étend aux médicaments destinés aux animaux de rente et aux médicaments immunologiques.

¹⁶³ Cf. la lettre c de l'article 36 alinéa 1 OAMéd.

¹⁶⁴ En vertu de l'article 19 alinéa 1 paragraphe 5 de la loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants (L.Stup), la personne qui, sans ordonnance de son médecin, se fait envoyer des stupéfiants depuis l'étranger, est punissable.

nes exerçant une profession médicale et bénéficiant d'une autorisation cantonale de faire le commerce de détail à importer de petites quantités de médicaments non autorisés en Suisse pour un patient déterminé. Il a concrétisé cette possibilité à l'article 36, alinéas 2 et suivants OAMéd, étant précisé que les conditions de l'importation par le professionnel sont plus strictes que pour l'importation effectuée par le consommateur.

Conformément à la règle qui prévalait avant la révision de l'OAMéd de septembre 2006¹⁶⁵, le principe (alinéa 2) demeure celui d'une autorisation délivrée par Swissmedic¹⁶⁶, mais la nouvelle exception aménagée à l'alinéa 3 a désormais pris une ampleur pratique plus importante que la règle.

Selon la règle de l'alinéa 2, toute personne exerçant une profession médicale, à savoir un médecin ou un pharmacien¹⁶⁷, peut importer un médicament pour un patient déterminé en demandant une autorisation d'importation à l'unité à l'institut.

Conformément à l'exception de l'alinéa 3, ces mêmes personnes, si elles bénéficient d'une autorisation cantonale de faire le commerce de détail de médicaments (à propos des médecins, on parle alors de médecins propharmaciens), peuvent importer ces médicaments sans autorisation de Swissmedic pour un patient déterminé ou pour pallier un cas d'urgence. Les conditions suivantes doivent être également remplies:

- a) le médicament est autorisé dans son pays d'origine, lequel a institué un système équivalent d'autorisation de mise sur le marché; alternativement, le patient est un touriste étranger ayant besoin d'un médicament autorisé dans son pays de domicile;
- b) l'autorisation de mise sur le marché étrangère se rapporte à l'indication également prévue pour le patient en Suisse (l'usage «*off-label*» est censément exclu); et
- c) aucun médicament substitutif n'est autorisé en Suisse ou, dans le cas du touriste, un changement de médication n'est pas approprié.

¹⁶⁵ Selon l'ancienne version de l'article 36 OAMéd, «*les professionnels de la santé peuvent importer des médicaments prêts à l'emploi non autorisés en Suisse, pour autant qu'il s'agisse de petites quantités destinées au traitement d'un patient donné et qu'ils soient au bénéfice d'une autorisation octroyée par l'institut pour les importations à l'unité. [...]*». Swissmedic devait donc, à chaque importation, octroyer une autorisation, de sorte qu'il a été rapidement submergé par le nombre de demandes (environ 9500 en 2003, 4200 en 2004, 975 en 2005, 1471 en 2006). Il a donc été conduit à réviser l'OAMéd. Cf. aussi le rapport de la CdG-E, *supra* note 48, p. 39-40.

¹⁶⁶ L'autorisation est obligatoire (sans exception) si le médicament importé contient des OGM ou appartient aux produits radiopharmaceutiques (cf. article 36 alinéa 5 OAMéd).

¹⁶⁷ Cinq catégories de professions médicales – médecin, dentiste, chiropraticien, pharmacien, vétérinaire – sont définies dans la nouvelle loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires (LPMéd; RS 811.11). Les droguistes n'en font pas partie et ne peuvent donc pas importer des médicaments non autorisés en application de l'article 36 OAMéd.

Le professionnel de la santé doit tenir un registre des médicaments ainsi importés¹⁶⁸. Dans les cantons où la pro-pharmacie n'est pas admise, l'importation doit transiter par une pharmacie; c'est alors le pharmacien qui tient le registre.

En février 2007, le Conseil fédéral a annoncé vouloir faciliter encore l'importation de médicaments non autorisés lorsque celle-ci est effectuée par des pharmacies d'hôpital. Dans son message relatif aux préparations hospitalières, le Conseil fédéral écrit:

«*Il faut modifier les dispositions de l'art. 36, al. 3. OAMéd, afin que les médicaments non autorisés puissent être importés sans autorisation de l'institut, sous certaines conditions. [...] Les hôpitaux pourront désormais importer un médicament dans le cas où un médicament de substitution, bien qu'autorisé en Suisse, n'est plus disponible sur le marché.*»¹⁶⁹.

A plus long terme, dans le cadre de «*la deuxième étape de la révision partielle de la LPTH*», le Conseil fédéral envisage d'autres assouplissements¹⁷⁰. La question des importations de large ampleur, par exemple par des pharmacies hospitalières, est au demeurant liée à celle des importations parallèles et de l'épuisement du droit de brevet. En effet, l'importation d'un médicament protégé en Suisse par un brevet enfreint les droits du titulaire suisse. Ainsi qu'il l'a confirmé en avril 2007, le Conseil fédéral n'envisage pas de passer à un régime d'épuisement international ou régional, ce qui augmenterait pourtant le nombre de médicaments pouvant être ainsi importés¹⁷¹.

4.2. Dans l'Union européenne

Ainsi qu'on l'a vu au chapitre 3.2.2.3, le droit communautaire à l'article 83 du Règlement 726/2004 se borne à fournir un cadre à l'usage compassionnel généralisé (c'est-à-dire destiné à un groupe de patients non identifiés). Il ne traite pas des autorisations délivrées à des médecins pour traiter des patients individuels. L'article 5 de la Directive 2001/83 confirme la latitude des Etats membres en la matière. Ceux-ci peuvent donc introduire leurs propres autorisations compassionnelles et quelques-uns ont formalisé les procédures afférentes. Les demandes sont d'ailleurs courantes et nombreuses. Compte tenu

¹⁶⁸ Article 36 alinéa 4 OAMéd.

¹⁶⁹ Page 16 du Message du Conseil fédéral du 28 février 2007.

¹⁷⁰ Id.

¹⁷¹ Rapport explicatif concernant le choix du régime de l'épuisement en droit des brevets du 18 avril 2007.

de la multitude de procédures nationales, il ne pourra en être question ici.

On relèvera encore que le marché unifié de l'Union européenne a pour effet de libéraliser les règles sur l'importation de médicaments ayant reçu leur AMM selon la procédure centralisée ou de reconnaissance mutuelle. L'importation est possible même si le médicament n'a pas été placé (c'est-à-dire commercialisé) sur le marché de l'Etat membre de destination et même si le médicament est protégé par des droits nationaux de propriété intellectuelle (règle de l'épuisement régional)¹⁷². Cette possibilité permet aux consommateurs de petits pays européens de s'approvisionner sur le marché des grands pays.

De surcroît, la Cour de justice s'est basée sur le principe de libre circulation des produits pour faciliter l'importation de médicaments par les particuliers, corrélativement, elle a imposé des limites aux Etats membres qui cherchaient à restreindre ces importations. Dans son arrêt *Commission c/ France*¹⁷³, la Cour a jugé qu'un Etat membre ne peut soumettre à autorisation nationale l'importation par un particulier d'un médicament qui est autorisé aussi bien sur son territoire que dans le pays d'exportation. Si le médicament est autorisé dans le pays d'exportation, mais pas dans le pays d'importation, ce dernier peut imposer à l'importateur une procédure préalable d'autorisation (en vue d'importation), mais celle-ci ne doit pas être lourde au point de décourager l'importation; au contraire, elle doit être proportionnée au but de protection de la santé recherché. En particulier, la procédure applicable aux particuliers doit être plus légère que celle imposée aux entreprises commerciales. Ces règles jurisprudentielles valent même si le médicament n'est pas transporté par le patient lui-même, mais est par exemple importé par les services postaux.

¹⁷² Bien que l'importation soit possible, elle demeure soumise à des devoirs d'annonce tant auprès de l'autorité qu'auprès du titulaire des droits de propriété intellectuelle. Plus d'un millier de nouvelles notifications sont déposées chaque année auprès de l'EMA. Cf. rapport annuel 2006, p. 39. Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, voir encore la page d'information à <http://www.emea.europa.eu/hums/general/direct/legislation/paralleldistribution.htm>.

¹⁷³ Arrêt du 26 mai 2005, C-212/03, publié au Rec. 2005 p. I-04213. Voir aussi l'arrêt C-143/06 du 8 novembre 2007 dans la cause opposant Ludwigs Apotheke à Juers Pharma (JO C 315 du 22.12.2007 p. 12); la Cour de Justice retient que la loi allemande autorisant les importations par un pharmacien de petites quantités de médicaments non autorisés dans l'Etat de destination, mais autorisés dans l'Etat source, est eurocompatible, car conforme à l'exclusion de l'article 5 de la Directive 2001/83, lue en conjonction avec le considérant 30 de ladite Directive. S'agissant d'une importation par un particulier, voir l'arrêt, assez ancien, C-215/87 du 7 mars 1989, Rec. 1989 p. 617.

5. Conclusion

Les possibilités d'accès anticipé sont aujourd'hui multiples et se recoupent en partie. Suivant l'exemple de l'Union européenne, les autorités suisses se sont efforcées d'adopter des solutions similaires. Ainsi, l'eurocompatibilité du droit pharmaceutique suisse a été essentiellement maintenue. La Suisse se montre même parfois plus flexible que l'Union européenne.

Un certain nombre de questions devront cependant être précisées au fur et à mesure que ces procédures sont appliquées. Il est par exemple difficile de déterminer à quel stade du développement du médicament un type particulier d'autorisation peut entrer en ligne de compte. Si le fabricant peut à la rigueur contacter l'autorité administrative afin de connaître sa position sur son futur dossier, les patients n'ont pas cette possibilité. Ils ne sont informés que lorsque l'autorisation est délivrée au fabricant, et encore pas systématiquement. Alors même que ces programmes sont conçus pour les soutenir dans leur maladie, les patients, en particulier en Suisse, ne participent guère à leur mise en œuvre. Tant que le processus d'autorisation de mise sur le marché n'aura pas été rendu plus transparent, les patients pourront difficilement intervenir auprès du fabricant ou de l'autorité pour que l'un ou l'autre initie une procédure d'autorisation anticipée.

Une première étape pour améliorer le système consisterait à centraliser et à publier les éléments clés des procédures tendant à l'octroi d'une autorisation d'accès anticipé. Les informations publiées comprendraient au minimum le nom du médicament et du fabricant, la maladie en cause et le type d'autorisation sollicitée. Un numéro de téléphone permettrait au médecin d'obtenir des renseignements complémentaires auprès de l'autorité d'abord, puis auprès du fabricant.

Parallèlement, en Suisse, il convient de développer l'information disponible au sujet des médicaments mis sur le marché par le biais de procédures spéciales d'autorisation. Conformément à l'exemple européen, les médecins et les patients suisses devraient savoir si le médicament a été approuvé moyennant des preuves scientifiques moindres que celles ordinairement exigées. Cette information devrait figurer sur la notice d'emploi du médicament (information professionnelle et information destinée aux patients). Le site Internet de Swissmedic devrait également énumérer les essais cliniques que l'entreprise pharmaceutique s'est engagée à conduire.

Au cœur des procédures d'accès anticipé est indubitablement l'intérêt des patients. Non seulement leur intérêt à accéder le plus rapidement possible à des médicaments prometteurs, mais aussi leur intérêt à exercer un choix éclairé.