

Sur la détermination de la législation applicable pour les caisses primaires d'assurance maladie (du moins dans les régions frontalières) la question semble résolue. En revanche, je ne me prononcerai pas sur l'attitude des autres caisses départementales qui, pour la plupart, ne connaissent encore pas l'ALCP et le droit d'option qui en découle.

Je remarque qu'au niveau des autorités françaises, la transcription de la directive européenne a suscité d'importantes questions. Elle est venue contrarier la pratique française qui permettait aux assurés communautaires, non actifs, prenant résidence en France, de ne plus pouvoir s'affilier au système d'assurance maladie de la sécurité sociale dès leur arrivée.

Mais je constate avec satisfaction que, tout en transcrivant le droit communautaire en droit interne, les autorités françaises ont inséré la notion d'accident de la vie. Elles ont ainsi respecté la philosophie de l'assurance maladie universelle en évitant qu'un assuré communautaire, même s'il n'est pas en résidence stable et ininterrompue depuis 5 ans, ne se trouve exclu du dispositif français de couverture maladie lorsqu'il est fragilisé par des événements extérieurs.

AVASTIN - LUCENTIS: UN MÉDICAMENT À TOUT PRIX ?*

Valérie JUNOD

Professeur à l'Université de Lausanne

1.	LES DIFFÉRENTES ÉTAPES PROCÉDURALES ET LES RÈGLES APPLICABLES	45
1.1.	Les autorisations délivrées à l'Avastin	46
a)	L'autorisation de Swissmedic	46
b)	La décision de l'Office fédéral de la santé publique	48
1.2.	L'utilisation hors indication de l'Avastin	50
1.3.	Les autorisations délivrées au Lucentis	54
a)	L'autorisation de Swissmedic	55
b)	La décision de l'Office fédéral de la santé publique	56
1.4.	Les effets de l'admission du Lucentis sur la prescription de l'Avastin	60
1.5.	Les réactions en Suisse	61
1.6.	Les réactions à l'étranger	64
1.6.1.	Aux Etats-Unis	64
1.6.2.	En Grande-Bretagne	65
1.6.3.	En Allemagne	66
1.6.4.	En Italie	67
2.	RECOMMANDATIONS	67
2.1.	Les propositions lues dans la presse	68
2.2.	Première proposition	69
2.3.	Deuxième proposition	71
2.4.	Comment faire baisser les prix?	72

* Rapport présenté dans le cadre du 12^e Colloque de droit européen de la sécurité sociale, GENEVE, 12 septembre 2008 (version modifiée).

Article publié également sur le site de Swisslex.

Je remercie Tony Reynard, Charles-André et Betty Junod pour leur relecture critique ainsi que Messieurs Fredi Bacchetto (caisse-maladie Assura), Nello Castelli (santésuisse), Yvan Laedermann (pharmacie Gollaz), Constantin Pourmarus (Professeur associé, Unité de vitro-rétine, Clinique d'Ophthalmologie HUG) et Madame Irpela Mantel (Médecin associé, Unité de rétinologie, Hôpital ophtalmique Jules Gonin) pour les nombreux renseignements aimablement fournis. Les opinions exprimées ici t'engagent que l'auteur.

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CFM	Commission fédérale des médicaments
DCI	Dénomination commune internationale
DMLA	Dégénérescence maculaire humide liée à l'âge
EMEA	Agence européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration (USA)
IP	Information professionnelle (notice d'emploi destinée aux professionnels de la santé)
LPTH	Loi fédérale sur les produits thérapeutiques
LS	Liste des spécialités (OFSP)
NEJM	New England Journal of Medicine
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

Début 2008¹, deux médicaments placent sous le feu des projecteurs médiatiques le système suisse de remboursement des médicaments². L'affaire du Lucentis et de l'Avastin³ retentit sur la télévision allemande⁴, rebondit dans les quotidiens⁵, pour finalement attirer devant le Parlement⁶. Le prix très élevé du Lucentis (par rapport à son *possible* substitut, l'Avastin) suscite les critiques. Une année plus tard, les questions fondamentales que cette affaire souève ne sont toujours pas résolues.

Ce mini-scandale fournit l'occasion idéale pour présenter les dispositions légales et la jurisprudence sur le remboursement des médicaments par les caisses-maladie suisses. Les explications suivent la chronologie des événements pour conclure par diverses recommandations.

1. LES DIFFÉRENTES ÉTAPES PROCÉDURALES ET LES RÈGLES APPLICABLES

Avant d'analyser l'historique des faits, résumons – certes, en simplifiant – l'enjeu: est-il correct de *ne pas* rembourser l'Avastin, qui coûte nettement moins cher que le Lucentis et qui est peut-être tout aussi efficace contre la dégénérescence maculaire, au motif que seul le Lucentis dispose des autorisations administratives nécessaires et a prouvé dans des essais cliniques sa sécurité et son efficacité?

¹ Appravant, voir les articles dans la presse suisse allemande tels ceux de Markus Städeli, *Das Geschäft mit dem Kampf ums Überleben*, dans le journal *Cash* du 29 mars 2007; Christoph Schilling, *Das geht ins Auge*, dans le journal *Beobachter* du 24 novembre 2006; Martina Frei, *Ein Lichtblick für erblindende Patienten*, dans le *TagesAnzeiger* du 28 juillet 2006.

² Sur les réactions suscitées par les prix de l'Avastin et du Lucentis dans d'autres pays, voir le chapitre 1.6. ci-dessous.

³ On utilisera ici le pronom masculin pour ces deux médicaments, même si la littérature scientifique y renonce généralement.

⁴ En Suisse allemande, *Kassensturz* traite du sujet le 15 janvier 2008. La Radio suisse romande aborde la question dans son émission du 19 juin 2008 avec le Professeur Sprumont. Dernièrement, la TSR a abordé le sujet dans son émission 36.9°.

⁵ Le quotidien *Le Matin* en fait ses titres en février 2008.

⁶ Motion 08.3124 du conseiller national Jean-François Steier du 19 mars 2008 intitulée "Homologation de médicaments" (cf. chapitre 1.5. ci-dessous). Cf. auparavant postulat 06.3438 du conseiller aux Etats Eugen David "Des médicaments trop chers pour le traitement du cancer". Par ailleurs, le Parlement avait déjà commencé à débattre des modifications de la LAMal relatives aux médicaments (objet 04.062). Ces débats se sont déroulés entre décembre 2006 et octobre 2008 (suite au Message du Conseil fédéral du 15 septembre 2004, "Managed Care"). Ils ne sont toujours pas achevés, faute d'accord entre les deux Chambres.

1.1. Les autorisations délivrées à l'Avastin

L'Avastin est le premier des deux médicaments à entrer sur le marché.

a) L'autorisation de Swissmedic

Le 16 décembre 2004⁷, Roche a obtenu de l'Institut fédéral des produits thérapeutiques (ci-après: Swissmedic) l'autorisation de mise sur le marché (AMM⁸) pour l'Avastin. Ce médicament a pour principe actif le bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant⁹. Il a été mis au point par Genentech, la filiale américaine et largement indépendante de Roche¹⁰. Les principales études cliniques, menées par Genentech, ont été effectuées après 2000¹¹. Le gouvernement américain a partiellement financé les découvertes fondamentales sous-tendant ce médicament innovant¹².

L'autorisation de mise sur le marché délivrée permet à Roche de commercialiser l'Avastin sur le marché suisse¹³. L'indication thérapeutique admise par Swissmedic (c'est-à-dire l'utilisation médicale approuvée) porte sur divers types de cancers¹⁴.

7 Roche a également obtenu l'AMM européenne de l'EMEA en janvier 2005, suite à une demande soumise en décembre 2003. Genentech a obtenu l'AMM américaine de la FDA en février 2004; la demande avait été déposée en été 2003.

8 Compte tenu du bénéfice attendu, Swissmedic avait mis en œuvre une procédure rapide d'autorisation (PRAMM). Cf. *Swissmedic Journal* 12/2004, p.1281 et article 5 de l'Ordonnance sur les médicaments (OMéd); Directive, Demande de procédure rapide d'autorisation (22 août 2008).

9 Bevacizumab est la dénomination commune internationale (DCI). Le mécanisme d'action original consiste à bloquer la formation de vaisseaux alimentant la tumeur. Pour plus d'informations scientifiques, cf. par ex. les décisions la Chambre de recours de l'Office européen des brevets du 15 janvier 2008 sur la demande de brevet de Genentech (T-1127/05) et sur celle du Scripps Research Institute (T 1408/06).

10 Roche souhaite acquérir le reste du capital de Genentech. Voir ses communiqués de presse du 21 juillet 2008, puis des 30 janvier, 9 février et 6 mars 2009.

11 Le développement du médicament a été rapide. Les essais cliniques sur l'Avastin ont dû débuter début 1997, la FDA ayant accordé son Investigational New Drug (IND) en janvier 2007; cette autorisation est nécessaire pour démarrer des études sur l'homme. Le principal essai clinique de phase III contre le cancer colorectal a recruté ses patients entre septembre 2000 et mai 2002; il s'agit de l'étude de Hurwitz publiée en 2004. Cf. Herbert Hurwitz et al., *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer*, 350 *New England Journal of Medicine (NEJM)* p.2335 (June 3, 2004). Auparavant, deux études de Phase II avaient fourni des informations relatives à l'efficacité du médicament dans l'indication du cancer colorectal. Cf. aussi note 16 *infra*.

12 Dr. Judah Folkman, de l'Université de Harvard, est crédité pour avoir découvert le phénomène d'angiogenèse, à la base du développement de médicaments tels l'Avastin. Cf. Judah Folkman, *Clinical Applications of Research on Angiogenesis*, 333 *NEJM* p.1757-1763 (December 28, 1995); également la page web sur l'Avastin tenue par le Consumer Project on Technology / Knowledge Ecology International.

13 Cf. article 9 LPTH.

14 Aujourd'hui, l'Avastin est un traitement de première ligne (en association/combinaison) contre i) cancer métastatique du colon ou du rectum, ii) le cancer mammaire localement récidivant ou métastatique, iii) le cancer du poumon non à petites cellules avancé métastatique ou récidivant, et iv) le cancer rénal avancé et/ou métastatique. L'AMM initiale ne couvrait que le cancer

L'autorité administrative a en effet estimé que, pour les patients souffrant de ces cancers, l'Avastin présente un rapport bénéfice/risque positif¹⁵. Elle s'est notamment appuyée sur une étude pivotale montrant que les patients souffrant d'un cancer du colon métastatique survivent, grâce à l'Avastin, en moyenne 4,7 mois supplémentaires¹⁶. Pour en savoir plus sur les études cliniques ayant emporté la conviction de Swissmedic, on se reportera aux pages d'information disponibles sur le site de l'EMEA (Agence européenne des médicaments)¹⁷ et de la FDA (Food and Drug Administration)¹⁸, compte tenu de l'absence quasi-totale d'information sur le site de Swissmedic.

L'autorisation de mise sur le marché octroyée par Swissmedic fixe le cadre légal de la commercialisation de l'Avastin. Roche est tenue de respecter les conditions posées par Swissmedic dans sa décision administrative. Plus précisément, sa promotion de l'Avastin doit respecter le cadre fixé par l'information professionnelle ("IP"); en langage laïque: la notice d'emploi destinée aux professionnels de la santé¹⁹, dont le contenu a

colorectal (cf. *Journal Swissmedic* du 12/2004, p. 1281). Les trois autres indications ont fait l'objet de compléments d'AMM en décembre 2007 (cancer du poumon), en avril 2008 (cancer du sein), en juin 2008 (cancer rénal) (cf. *Swissmedic Journal* 12/2007, p.718; respectivement 04/2008, p. 275; 06/2008, p.421). Cf. article 12 OMéd, article 22a et annexe 9 de l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd). Par ailleurs, Genentech poursuit ses études sur l'Avastin et une demande d'AMM pour une nouvelle indication thérapeutique relative au glioblastome est prévue.

15 L'AMM est octroyée si les conditions des articles 10 et 11 LPTH sont remplies. Voir aussi l'article 16 LPTH ainsi que les articles 2 à 8 OMéd et 3 à 6 OEMéd.

16 Ce bénéfice pour le cancer colorectal est déduit de la comparaison entre un groupe de sujets de recherche traité avec de l'Avastin plus une chimiothérapie combinant 3 substances (abrégiées IFL) et un autre groupe traité uniquement par cette chimiothérapie IFL. Cf. Herbert Hurwitz et al., *supra* note 11. En tenant compte de tous les médicaments pris en combinaison pour traiter un cancer du colon, la survie peut être prolongée d'un peu moins de 2 ans (par rapport à un placebo). Cf. Deborah Schrag, *The Price Tag on Progress - Chemotherapy for Colorectal Cancer*, 351 *NEJM* p.318 (July 22, 2004).

17 Si l'on se réfère à l'indication du cancer du poumon, le bénéfice est tenu, étant donné que la survie moyenne est de 12,3 mois pour les sujets de recherche ayant reçu en combinaison l'Avastin contre 10,3 mois pour le groupe de contrôle (cf. données de la FDA, aucune donnée à ce sujet sur le site de Swissmedic). Cf. aussi l'article d'Alan Sandler et al., *Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer*, 355 *NEJM* p.2542 (December 14, 2006). Pour placer ces résultats dans leur contexte, il faut savoir qu'il n'existe guère de médicaments contre des cancers avancés dont le bénéfice excède quelques mois de vie supplémentaire. C'est pourquoi l'Avastin est considéré comme une excellente thérapie.

18 Voir l'European Public Assessment Report (EPAR) pour l'Avastin, et en particulier la discussion scientifique à <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204en6.pdf>.

19 Voir la page Internet de la FDA relative à l'Avastin, et tout particulièrement l'analyse médicale de 217 pages à http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/STN-125085_Avastin_mcdt_P1.pdf.

Un usage du médicament qui ne respecte pas les éléments-clé de l'information professionnelle (IP) est considéré "hors indication". Cependant, l'usage hors indication couvre bien davantage que l'indication thérapeutique (la maladie que l'autorité juge pouvoir être soignée ou diagnostiquée par le médicament). L'usage hors indication peut également viser la posologie, le dosage et la population de patients concernés. En principe, n'importe quelle déviation par rapport aux modalités d'emploi que préconise l'IP constitue un usage hors indication. La question n'a cependant pas été tranchée définitivement par les tribunaux. Or le fait de retirer un usage hors indication en raison d'une population différente de patients, et spécialement les enfants, posent de sérieux problèmes liés au remboursement social.

été approuvé par Swissmedic²⁰. Toute publicité pour des indications (maladies) ou des modalités d'usage qui ne sont pas énoncées dans l'information professionnelle est ainsi interdite²¹. Cela signifie notamment que Roche a l'interdiction de recommander l'Avastin pour une maladie telle la dégénérescence maculaire, dès lors que celle-ci ne figure pas dans l'IP.

b) La décision de l'Office fédéral de la santé publique

Même si, dès l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire peut vendre le médicament en Suisse, il doit encore passer par la procédure de fixation du prix s'il souhaite la prise en charge par l'assurance-maladie obligatoire (ou assurance de base)²². Pour obtenir ce remboursement, le médicament doit être inscrit sur la Liste des spécialités (LS) tenue par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP)²³. A cette fin, l'entreprise dépose un dossier comportant des données détaillées sur les caractéristiques du médicament et justifiant le prix de remboursement qu'elle propose²⁴. La Commission fédérale des médicaments (CFM), une commission paritaire²⁵, examine le dossier soumis et détermine si le prix requis se justifie au regard de son apport thérapeutique et du prix pratiqué à l'étranger²⁶. La recommandation de la CFM ne lie cependant pas l'OFSP. On relèvera que cette procédure demeure entièrement opaque²⁷, strictement aucune information hormis le prix final²⁸ n'étant rendue publique²⁹.

²⁰ Comme Roche n'a pas fourni de pièces démontrant une efficacité pour d'autres maladies et comme Swissmedic ne conduit pas lui-même des études cliniques, la promotion de l'Avastin pour d'autres maladies est interdite.

²¹ Cf. articles 32 LPTh et 5 de l'Ordonnance sur la publicité pour les médicaments (OPMéd). La publicité pour l'Avastin est uniquement faite auprès des professionnels de la santé. Le médicament étant classé en catégorie A (prescription non-renouvelable), la publicité auprès des patients est interdite. Cf. articles 31 LPTh et 14 OPMéd.

²² Cf. généralement les articles 25 al. 2 let. b et 52 LAMal; articles 34 et 64 à 71 OAMal; articles 30 à 38 OPAS.

²³ La demande auprès de l'OFSP peut être déposée dès le préavis favorable de Swissmedic obtenu. Cf. articles 69 OAMal, 30a OPAS et 6 OMed. Le délai entre l'octroi de l'AMM et l'inscription dans la LS est ainsi raccourci. Les requérants peuvent également demander un traitement accéléré de leur requête par l'OFSP, si Swissmedic avait lui-même mis en œuvre une procédure accélérée d'AMM. Cf. point 212 des Instructions de l'OFSP concernant la Liste des spécialités.

²⁴ Le dossier déposé n'est pas rendu public et le prix initialement demandé, s'il ne correspond pas au prix finalement octroyé, n'est pas connu.

²⁵ Le Conseil fédéral désigne les membres de la CFM. Ceux-ci sont censés représenter les divers milieux concernés; c'est pourquoi la CFM inclut notamment deux représentants de l'industrie, deux représentants des assurés et trois représentants des assureurs. La CFM est présidée par un représentant de l'OFSP. Swissmedic y est représenté. Cf. articles 37a, 37b, et 37e OAMal et article 31 OPAS.

²⁶ Sur les conditions matérielles d'inclusion dans la LS, voir les articles 65 OAMal, 30, 32 à 35 OPAS.

²⁷ Pour se faire une idée des données économiques qui guident la fixation du prix de ce médicament, voir le rapport émis par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) anglais, Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer, NICE technology appraisal guidance 118 (January 2007). Le NICE y conclut que l'Avastin ne présente pas un rapport coût-bénéfice suffisant (dans l'indication du cancer colorectal) pour justifier son remboursement par le National Health System (NHS). En effet, son coût par année gagnée de vie en raisonnablement bonne santé (QALY) est bien au-dessus de la limite

S'agissant de l'Avastin, l'OFSP a accepté, début janvier 2005, un prix de CHF 664,95 par ampoule de 100 mg et CHF 2'275,95 par ampoule de 400mg³⁰. A titre de comparaison, le prix américain de la dose de 400 mg est, sans rabais spéciaux, de USD 2'499,75; en France, il est de € 1'307,85 TTC³¹, tandis qu'il s'élève à € 1'589,57 en Allemagne³². Le chiffre d'affaires réalisé en Suisse par l'Avastin est de CHF 15 millions en 2007³³. Aux Etats-Unis, les ventes ont atteint USD 2,3 milliards en 2007³⁴.

Pour limiter les dépenses mises à la charge des caisses, l'OFSP a précisé les cas où l'Avastin peut être prescrit. En effet, les articles 65 al. 1 bis et 73 OAMal permettent à l'OFSP d'imposer des conditions particulières de remboursement d'un médicament (appelées "limitations"). Dès lors, les caisses ne versent le prix convenu que si la prescription à l'assuré obéit aux limitations de la liste des spécialités³⁵. Celles liées à l'Avastin sont extrêmement détaillées³⁶. De manière plutôt inhabituelle³⁷, elles

³⁰ ustellement fixée par le NICE, soit £ 30'000. De surcroît, Roche avait refusé de soumettre les données pharmaco-économiques requises par le NICE.

³¹ Voir la liste des spécialités sur le site de l'OFSP à <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/00265/index.html?lang=fr>.

³² Une demande faite auprès de l'OFSP en invoquant la Loi sur la transparence de l'administration (LTrans) a permis d'obtenir la décision de l'OFSP adressée à Novartis (relative à l'inscription sur la LS) ainsi qu'un document de 13 pages intitulé "Key Facts für Neumetastungsgechuch (NA Schluimedizin)" et qui constitue l'annexe 3a au dossier de demande déposé par Novartis auprès de l'OFSP. Les deux documents ont été scannés et sont disponibles sur www.droitpharmaceutique.ch/Lucentis.pdf.

³³ Ces chiffres correspondent au prix public, c'est-à-dire le prix facturé aux patients. Le prix-fabrique est de CHF 550,75, respectivement CHF 1'982,60. Le prix public est obtenu par l'addition du prix-fabrique et de la marge relative à la distribution. Cf. les articles 67 OAMal et 35a OPAS. Le prix initialement fixé en 2005 par l'OFSP visait l'indication du cancer colo-rectal; les limitations de LS correspondant à l'Avastin ont ensuite été complétées ou modifiées en août 2008 pour l'indication du cancer rénal et en septembre 2008 pour l'indication du cancer du poulmon. Un article de CashDaily du 29 juillet 2008 ("Preis von Roche Remmer unter Lupe") indique que, suite à ces élargissements d'indications, l'OFSP serait en train de "négocier" une baisse de prix de l'Avastin.

³⁴ Cf. avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel du 22/09/05.

³⁵ Prix indiqué sur divers sites Internet allemands tels medizinfuchs.de.

³⁶ Chiffre fourni par Swissmedic, sur la base des montants remboursés par les caisses-maladie. Voir la page de Genentech retraçant l'histoire des ventes à www.genentech.com/genentech/historical/avastin.html.

³⁷ Cf. par ex. l'arrêt du Tribunal fédéral relatif aux limitations du Xenical, K.46/03 du 16 septembre 2003.

³⁸ Les limitations actuelles imposées par l'OFSP sont ici citées *in extenso*: "Après accord préalable sur la prise en charge des frais par le médecin-conseil de l'assureur, dans le traitement de première intention du cancer colo-rectal métastatique combiné à l'association 5-fluorouracile/acide folinique ou à l'association 5-fluorouracile/folinique/irinotecan administrés par voie intraveineuse.

Après accord préalable de prise en charge des coûts par le médecin-conseil de la caisse-maladie, pour le traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer du poulmon non à petites cellules (NSCLC) d'origine non épithéliale, inopérable, à un stade avancé, métastatique ou récidivant, en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine et de gemtacin. La dose d'Avastin est de 7.5mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines. La dose de 1.5mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n'est pas admise par les caisses-maladie. Le fournisseur de prestations présente comme d'habitude à son débiteur les factures d'AVASTIN durant toute la durée du traitement.

instaurent un partage des coûts entre Roche et les caisses; ainsi, la première prend à sa charge les frais annuels par patient souffrant d'un cancer rénal s'ils viennent à dépasser CHF 56'898,75.

1.2. L'utilisation hors indication de l'Avastin

Très vite³⁸, les médecins ont appris que l'Avastin est vraisemblablement efficace contre une autre maladie, la dégénérescence maculaire humide liée à l'âge (DMLA). Cette maladie répandue chez les personnes âgées peut, si elle n'est pas traitée, conduire à la cécité³⁹. Même si plusieurs études suggèrent que l'Avastin est sûr et efficace contre la DMLA, aucune à ce jour ne satisfait les standards élevés d'un essai clinique randomisé de phase III⁴⁰. Plus précisément, le nombre de sujets de recherche recrutés et

Roche Pharma(Suisse) SA dédommage l'assureur de la personne assurée traitée par AVASTIN d'un forfait de CHF 3'000.- après le début du traitement. L'assureur facture cette somme à la société Roche Pharma (Suisse) SA.

- Utilisation en association avec l'interféron alpha-2a pour le traitement de première ligne de patients atteints d'un *carcinome rénal avancé* et/ou métastatique ayant subi une néphrectomie, l'assureur devant prendre en charge au maximum CHF 56 898,75 - frais de distribution inclus - par année de traitement (à compter du 1er jour d'administration). Les coûts thérapeutiques dépassant ce montant sont pris en charge par Roche Pharma (Suisse) SA.

La réalisation du modèle de "capping" (CAP) obéit aux règles ci-après

a.) Le fournisseur de prestations demande la prise en charge des coûts auprès du médecin-conseil de l'assureur compétent en lui communiquant le diagnostic, le poids du patient et la posologie.

b.) L'assureur confirme la prise en charge des coûts au fournisseur de prestations.

c.) Pendant toute la durée du traitement, le fournisseur de prestations facture l'intégralité des coûts liés au médicament à son débiteur.

d.) Le débiteur règle l'intégralité du montant facturé au fournisseur de prestations, y compris le montant qui dépasse le CAP (dans le cadre du système "tiers garant", l'assureur rembourse à l'assuré l'intégralité des coûts liés au médicament, y compris le montant qui dépasse le CAP). L'assureur préleve une éventuelle participation aux coûts uniquement sur le montant du CAP. Il ne résultera aucun coût additionnel pour la personne assurée.

e.) L'assureur facture à Roche Pharma (Suisse) SA les coûts du médicament (prix public, TVA comprise) qui dépassent le montant correspondant au CAP.

f.) Si un changement de fournisseur de prestations doit effectuer une nouvelle demande de prise en charge par Avastin, le nouveau fournisseur de prestations doit demander les données relatives au

g.) Si l'assuré change d'assureur, le service de médecine-conseil peut demander les données relatives au traitement en cours auprès de l'assureur précédent. Les durées de validité pour lesquelles le montant CAP est valable ne sont pas réinitialisées lors d'un changement d'assureur. (mise en évidence de l'auteur).

Ce mécanisme appelé "capping" n'a pas de fondement explicite dans la loi ou l'ordonnance. Il repose indirectement sur les articles 65 al. 1bis et 73 OAMal permettant à l'OFSP d'imposer des limitations.

L'intérêt des ophtalmologues pour l'Avastin a été déclenché par une présentation de Rosenzweig en juillet 2005. Cf. Michiels et al., Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration, 112 Ophthalmology p.1035 (2005); Philip J. Rosenfeld, Intravitreal Avastin: The Low Cost Alternative to Lucentis? 142 American Journal of Ophthalmology p.141 (July 2006); Robert Steinhilber, The Price of Sight - Ramibizumab, Bevacizumab and the Treatment of Macular Degeneration, 355 NEJM p.1411 (October 2006).

Dans sa forme avancée, il est estimé que la maladie touche 7% des personnes de plus de 75 ans; dans sa forme précoce, la prévalence, toujours dans ce groupe d'âge, est estimée à 30%. Cf. Rama D. Jager et al., Age-Related Macular Degeneration, 358 NEJM p.2606 ss (June 12, 2008).

Un tel essai de phase III, mené sur plusieurs milliers de patients et sur une période suffisamment longue, est presque toujours requis pour qu'une AMM puisse être octroyée.

la durée du suivi sont, à ce jour, trop faibles pour pouvoir conclure, de manière statistiquement fiable, à un rapport bénéfice-risque positif⁴¹.

Même si l'Avastin n'a pas été homologué par Swissmedic (ou ailleurs dans le monde) pour cette autre maladie, les médecins ont le droit de le prescrire à tout patient pour lequel ils estiment le médicament bénéfique; on parle de médicament utilisé hors indication⁴². Les médecins le font alors sous leur propre responsabilité, ce qui signifie qu'en cas de lésion subie par le patient, le médecin encourt un risque accru de devoir réparer le préjudice. Ce risque est toutefois faible⁴³ si le médecin avait de solides raisons médicales de choisir le médicament hors indication et s'il en a dûment informé son patient. Swissmedic a d'ailleurs avisé, en juillet 2006, des directives qui confirment l'admissibilité de la prescription hors indication et qui en tracent les limites⁴⁴. Celles-ci exigent notamment qu'un médecin qui opte pour un médicament hors indication puisse "prouver qu'il a rempli son devoir de diligence. Ainsi, il doit notamment être à même de prouver qu'il a suffisamment informé le patient concerné, et d'expliquer de manière plausible pourquoi - compte tenu des règles reconnues des sciences médicales - il a utilisé exceptionnellement un médicament sans autorisation officielle"⁴⁵. Le médecin doit également attirer l'attention de son patient sur le fait que le médicament prescrit hors indication risque de ne pas être remboursé par l'assurance-maladie de base⁴⁶.

41. Pour avoir aperçu des résultats obtenus avec l'Avastin contre les maladies oculaires, voir par ex. G. Weigert et al., Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study, 92 British Journal of Ophthalmology p.356-360 (2008) et les références citées.

42. Voir à ce sujet la note 19 *supra*. La littérature scientifique parle généralement de médicament utilisé "off-label", le "label" américain correspondant à notre information professionnelle suisse. En Grande-Bretagne, il est question de "off-licence use". Sur ce sujet, par ex. Randall S. Stafford, Regulating Off-Label Drug Use - Rethinking the Role of the FDA, 358 NEJM p.1247 (April 2008).

43. Dans sa prise de position du 19 mars 2008, publiée dans Le Temps, Thomas Cuerni, secrétaire général d'Interpharma affirmait: "le recours à l'Avastin dans le domaine oculaire demeure expérimental et les médecins qui l'utilisent engagent leur responsabilité civile". La formulation "pourrait engager leur responsabilité civile" serait plus juste.

44. Pour une analyse détaillée de la responsabilité, en droit allemand, des médecins qui prescrivent l'Avastin hors indication, voir l'article de Christian Koenig et Eva Maria Müller, Haftungsspezifische Maßstäbe beim "Off-off"-Label-Use trois Verfügbare eines indikationspezifisch zugelassenen Arzneimittels, Medizinrecht, 4/2008 p. 190-202. Les auteurs, initialement mandatés pour un avis de droit par une société pharmaceutique, retiennent une responsabilité étendue des médecins. Moins détaillé et moins strict, mais en droit suisse, voir Frank Petermann, Rechtliche Betrachtung zum Off-Label Use von Pharmazeutika, in: Health Insurance Liability Law [Hill], 2007, Fachartikel Nr. 2, Rz. 14.

45. Cf. Recommandations de l'Association des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'"off label use" (24 juillet 2006), comme leur titre l'indique, ces règles ne sont pas impératives.

46. Id. p.7.
Id. Voir plus généralement l'arrêt du 27 décembre 1993, ATF 119 II 456.

En effet, l'assurance obligatoire ne rembourse que les médicaments qui sont prescrits par un médecin de manière conforme tant à l'information professionnelle (IP) approuvée par Swissmedic⁴⁷ qu'aux limitations décidées par l'OFSP dans la liste des spécialités. Autrement dit, les caisses n'ont ordinairement pas le droit de rembourser un médicament utilisé hors indication⁴⁸.

Ce principe connaît toutefois des exceptions. Tout d'abord, en pratique, les caisses ne peuvent pas toujours se rendre compte si le médicament a été prescrit en respectant toutes les consignes de l'information professionnelle et de la liste des spécialités⁴⁹. Dans ces cas, les caisses rembourseront par erreur⁵⁰.

Les autres exceptions ont été introduites par le Tribunal fédéral⁵¹. Il en existe deux⁵². Celle qui nous intéresse au premier chef concerne les patients pour lesquels la prescription hors indication a de fortes chances de sauver la vie ou d'éviter de graves dommages. Le Tribunal fédéral a estimé injuste de laisser mourir un patient simplement parce qu'il ne peut pas se faire rembourser un médicament salvateur⁵³. Néanmoins, pour

⁴⁷ Pour rappel, l'information professionnelle (IP) se fonde sur la décision d'AMM et résume les aspects du dossier soumis par l'entreprise pharmaceutique qui doivent influencer la prescription du médecin. Le contenu de l'IP est défini dans les grandes lignes à l'article 13 OeMed et à son Annexe 4. Les IP peuvent être consultées sur le site de docum.ed.ch.

⁴⁸ Selon le Tribunal fédéral, cette règle sert deux buts: "Diese Regelung bezweckt einerseits, dass nur Arzneimittel über die obligatorische Krankheitsgegenversicherung abgerechnet werden, welche nach heilmitelrechtlichen Grundsätzen sicher und wirksam sind. Andererseits wird damit im Sinne des Wirtschaftlichkeitsgebots eine Kostenbegrenzung erreicht, indem die auf der Spezialitätenliste enthaltenen Arzneimittel höchstens nach den darin festgelegten Preisen verrechnet werden dürfen". Arrêt 9C.56/2008 du 6 octobre 2008, consid. 2.2.

⁴⁹ Le travail qui consisterait à vérifier systématiquement que toute prescription de médicaments respecte l'IP et les limitations de la IS serait démesuré. Il entraînerait de surcroît une atteinte au droit des patients à la protection des données. Enfin, ce contrôle poserait des problèmes insurmontables pour certaines populations de patients, en particulier les enfants qui, aujourd'hui encore, sont soignés principalement par des médicaments administrés hors indication.

⁵⁰ Les factures envoyées aux caisses indiquant le diagnostic du médecin, il est aisé de distinguer entre un cancer et une maladie ophtalmologique. Cf. art. 42 al. 4 LAMal et 59 OAMal; art. 11, chiffre 8, et annexe 4 de la Convention-cadre fédérale TARMED conclue entre suisse et la FMH de juin 2002, modification du 22 octobre 2008 de l'OAMal, article 59 al. 1bis et lter, entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2009.

⁵¹ Le Tribunal fédéral n'a jamais indiqué la base légale sur laquelle reposent les exceptions jurisprudentielles. L'OFSP les a incorporées - et adaptées à sa façon - dans ses Instructions concernant la Liste des spécialités (cf. point 8 des Instructions).

⁵² L'exception qui n'est pas en ligne de compte ici est celle du complexe thérapeutique; un traitement (par ex. un médicament) en principe non remboursé doit l'être s'il constitue l'accessoire indispensable d'un traitement principal à charge des caisses (cf. ATF 120 V 200; RAMA 1998 n° KV 991 p. 302 s, affaire "Neupogen"; K 144/04 du 21 septembre 2005).

⁵³ Cette exception a provoqué de nombreux litiges ces dernières années. Au niveau fédéral, on mentionnera, dans l'ordre chronologique, les arrêts: K 63/02 du 1^{er} septembre 2003 (affaire "Cymovene"); K 83/03 du 10 octobre 2003 (affaire "Trizivir"); K 156/01 du 30 octobre 2003 (affaire "Metrolidin"); ATF 130 V 532 (K 103/03) du 14 septembre 2004 (affaire "Taxotere"); K 83/04 du 2 mai 2005 (affaire "Lithium"); ATF 131 V 349 (K 100/04) du 21 septembre 2005 (affaire "Imigram"); K 148/06 du 3 avril 2007 (plus indirectement); ATF 134 V 83 (K 147/06) du 9 janvier 2008 (affaire "New Hill"); 9C_56/2008 du 6 octobre 2008 (affaire "Herceptin").

éviter de creuser davantage le budget des assurances sociales, le Tribunal fédéral a posé plusieurs conditions à ce régime de faveur :

- En principe, le médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché en Suisse⁵⁴.
- L'utilisation litigieuse, car non couverte par l'AMM, apparaît médicalement justifiée sur la base de données cliniques.
- Il n'existe aucun autre médicament muni de toutes les autorisations (AMM + LS) qui conviendrait à ce patient.
- Le patient souffre d'une maladie qui, si non traitée, conduira à sa mort ou à une atteinte grave et chronique à sa santé.
- Il est probable que le médicament utilisé hors indication lui apporte un bénéfice thérapeutique important.
- Le médecin-conseil de la caisse a donné son accord⁵⁵.

Les caisses ont-elles remboursé l'Avastin sur la base de cette exception jurisprudentielle? Difficile de répondre compte tenu que pareil remboursement s'effectue au cas par cas. Deux autres motifs ont pu réduire l'attractivité de l'Avastin off-label. D'une part, il existait à l'époque un traitement par le Visudyne, dont l'apport thérapeutique était certes limité, mais dont le statut était parfaitement en règle (AMM + LS)⁵⁶. D'autre part, les médecins ont pu rencontrer certaines difficultés à convaincre leurs patients d'essayer une *injection dans l'œil* par un médicament non autorisé. D'une certaine manière, l'autorisation subséquente du Lucentis (cf. chapitre 1.3. ci-dessous) a pu "ouvrir la voie" à l'Avastin hors utilisation, en simplifiant les explications que devait donner le médecin à son patient (par exemple: "c'est presque le même médicament, mais nettement moins cher").

En effet, le prix de l'Avastin contre la DMLA est bas, car la dose nécessaire pour ces patients est infiniment plus faible que la dose utilisée par des patients souffrant de cancer⁵⁷. Cette dose minime d'Avastin revient entre CHF 40.- et 100.-⁵⁸. La seringue

54

Voir toutefois l'arrêt K 83/04, où le médicament ne disposait pas du tout d'AMM en Suisse.

55

Le médecin-conseil doit donner son accord chaque fois que les conditions posées par le Tribunal fédéral sont remplies. En d'autres termes, l'accord du médecin-conseil constitue la confirmation du respect des exigences jurisprudentielles. Cf. arrêt du 30 octobre 2003, K 156/01, RAMA 2004 n° KV 272, p.109.

56

Le médicament Visudyne (verteporfin) dispose certes d'une AMM suisse depuis fin 1999. Cependant, son indication thérapeutique admise par Swissmedic est quelque peu différente ("traitement de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge présentant - une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrovitréale à prédominance visible, - une NVC rétrovitréale occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de maladie [...], ou de patients présentant une NVC rétrovitréale due à la myopie pathologique"). Il est par ailleurs d'une efficacité plus limitée contre la DMLA. Voir aussi l'Annexe 1 de l'OPAS sur la thérapie photodynamique par verteporfin.

57

En Suisse, le reconditionnement de l'Avastin se fait notamment dans les pharmacies des hôpitaux cantonaux.

58

Aux Etats-Unis, le prix d'une dose injectable d'Avastin hors indication peut descendre jusqu'à USD 17. Cf. Steinbrook, *supra* note 38, p.1410.

reconditionnée d'Avastin s'obtient dans une pharmacie hospitalière cantonale⁵⁹ ou dans de rares pharmacies privées, telles la Pharmacie Internationale Golaz à Lausanne⁶⁰.

1.3. Les autorisations délivrées au Lucentis

Compte tenu du mécanisme d'action de l'Avastin, Genentech était consciente que cet anticorps monoclonal pouvait être utile contre d'autres maladies, dont la dégénérescence maculaire. Cependant, à l'époque (fin des années 1990), l'entreprise pensait que la molécule d'Avastin (bevacizumab) était trop grosse pour être efficace dans l'œil⁶¹. Elle en a donc développé une version proche, mais mieux adaptée à l'usage ophtalmologique. Cette molécule soeur, le ranibizumab, a reçu le nom de Lucentis.

Entre octobre 1999 et juin 2006⁶², Genentech a mené plusieurs essais cliniques pour démontrer la sécurité et l'efficacité du Lucentis contre la DMLEA⁶³. Pour avoir une idée des études cliniques soumises aux autorités, il convient – à nouveau – de consulter le site de l'Agence européenne des médicaments⁶⁴ ou de la Food and Drug Administration⁶⁵. De l'essai de phase III appelé "MARINA", il ressort que le Lucentis

⁵⁹ Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) n'utilisent et ne fabriquent pratiquement pas l'Avastin hors indication.

⁶⁰ En Suisse romande, la Pharmacie Golaz est la seule à reconditionner l'Avastin, en vue de revendre à des cliniques privées ou à des médecins en cabinet privé. La fabrication doit se faire dans des conditions d'asepsie très strictes, nécessitant d'importants investissements en équipement et en personnel. Le coût facturé au client varie entre CHF 70 et 80.-, en fonction du volume commandé. La pharmacie indique produire un peu plus de 20'000 seringues par an. Ce chiffre signifierait qu'environ 4'000 patients seraient traités chaque année par l'Avastin reconditionné par la pharmacie Golaz, un chiffre étonnamment élevé.

⁶¹ Cf. D. Wong & G. Kyle, Some ethical considerations for the 'off-label' use of drugs such as Avastin, 90 British Journal of Ophthalmology p.1218 (2006). On ignore cependant quelles études Genentech avaient menées pour parvenir à cette conclusion (finalement erronée). En toute hypothèse, aucune règle juridique ne contraint une société à tester d'abord son médicament existant dans une nouvelle indication, plutôt que de développer une nouvelle molécule.

⁶² Genentech a requis l'IND américaine, c'est-à-dire la permission de débiter les essais cliniques, le 9 octobre 1999. En octobre 2002, Genentech avait essentiellement achevé ses essais de phase II. Ses essais de phase III ont débuté en mars 2003. Genentech a soumis sa demande d'AMM à la FDA fin 2005 et l'a complétée à plusieurs reprises en 2006.

⁶³ Comme la molécule de ranibizumab n'est pas identique à celle de bevacizumab, même si elles sont proches, les essais cliniques effectués sur le second ne peuvent être réutilisés pour prouver la sécurité et l'efficacité du premier. C'est pourquoi, pour obtenir l'AMM du Lucentis, Genentech a dû conduire la batterie complète d'études cliniques.

⁶⁴ Cf. par ex. la discussion scientifique faisant partie de l'EPAR du Lucentis à <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lucentis/H-715-en6.pdf>.

⁶⁵ Voir la page Internet de la FDA relative au Lucentis, et plus spécialement l'analyse médicale de 171 pages à http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/125156s000/Lucentis_MedR.pdf. L'essai de Phase III, appelé MARINA, a recruté ses quelques 700 sujets de recherche entre mars et décembre 2003, tandis que l'essai de phase III, appelé ANCHOR, a recruté ses quelques 400 sujets entre juin 2003 et septembre 2004. Tous deux ont été publiés dans le NEJM en octobre 2006. Cf. Philip J. Rosenfeld et al., Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, 355 NEJM p.1419-31 (October 5, 2006); David M. Brown et al., Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, 355 NEJM p.1432-44 (October 5, 2006).

est remarquablement efficace⁶⁶, la grande majorité des patients répondent au traitement et obtiennent une stabilisation de leur vision; chez certains, la vision est même améliorée. Outre divers effets indésirables sur l'œil, tels le décollement du vitré, le principal risque du traitement est l'hypertension⁶⁷; ces effets demeurent mineurs et, dans l'ensemble, le traitement est bien toléré. Certains parlent même de médicament révolutionnaire ou miraculeux.

a) L'autorisation de Swissmedic

En Europe, Genentech a cédé ses droits sur le Lucentis à Novartis⁶⁸. C'est donc l'entreprise suisse qui a soumis la demande d'autorisation à Swissmedic. Ce dernier a délivré l'autorisation de mise sur le marché le 25 août 2006⁶⁹. L'autorisation couvre la "forme exsudative (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLEA)". Conformément à l'information professionnelle approuvée par Swissmedic, le médicament doit être injecté dans l'œil à intervalles en principe mensuels⁷⁰. La durée optimale du traitement n'est pas encore connue, mais les estimations la situent entre un et deux ans.

⁶⁶

Au bout de 2 ans, 90% des sujets de recherche ayant reçu le Lucentis avait une perte de vision inférieure à 15 lettres, alors que seul 53% du groupe de contrôle avait maintenu ce niveau de vision. Voir aussi L. J. Hernandez-Pastor et al., Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration, 65 American Journal of Health System Pharmacists p.1805 ss (October 2008); Paul Epstein, Trials That Matter: Two Faces of Progress in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration, Editorial, 146 Annals of Internal Medicine p.532-534 (April 2007); Helen Kourlas & Paris Abrams, Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review, 29 Clinical Therapeutics p.1850 ss (September 2007).

⁶⁷

Il se pourrait également que le Lucentis augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux. Cf. lettre de Genentech du 24 janvier 2007 aux professionnels de la santé.

⁶⁸

Aux Etats-Unis, le Lucentis est vendu par Genentech directement. Le rapport annuel 2007 de Novartis (p.233) précise: "Novartis Ophthalmics, entité de la division Pharmaceuticals, a acquis les droits de licence exclusifs pour développer et commercialiser Lucentis hors des Etats-Unis pour des indications en rapport avec des atteintes oculaires. Dans le cadre de cet accord, Novartis a versé à Genentech un paiement d'étapes initial et lui a remboursé des frais, et prendra à sa charge une partie des coûts de développement ultérieurs sous forme de paiement d'étapes supplémentaires lors de l'achèvement de certains projets en phase de développement clinique et d'homologations de produits. Novartis verse également des royalties sur le chiffre d'affaires net de produits Lucentis hors des Etats-Unis." A teneur du Medical Review émis par la FDA (p. 47-48), Novartis a également sponsorisé certains des essais cliniques du Lucentis. On mentionnera incidemment que Novartis détient une participation minoritaire correspondant à environ 33% des actions au porteur de Roche Holding AG, laquelle détient une majorité du capital de Genentech; Novartis n'est toutefois pas représentée ni au conseil d'administration de Roche ni à celui de Genentech.

⁶⁹

Novartis a également obtenu l'AMM européenne de l'EMEA en janvier 2007, sa demande ayant été soumise en février 2006. Pour sa part, Genentech a obtenu l'AMM américaine de la FDA en juin 2006.

⁷⁰

Selon l'IP, "[l']administration a lieu à intervalle d'un mois." Un autre mode d'administration est suggéré, mais seulement si "la réalisation à long terme des injections mensuelles n'est pas possible."

L'octroi d'une autorisation de mise sur le marché au Lucentis n'a nullement changé le statut de l'Avastin, puisqu'il s'agit de deux médicaments différents⁷¹. En toute hypothèse, Swissmedic ne peut modifier l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament que si le titulaire de l'autorisation le lui demande – ce que Roche n'a bien sûr pas fait pour l'Avastin⁷² – ou si des renseignements nouveaux remettent en cause *néanmoins* la sécurité et l'efficacité du médicament⁷³. Autrement dit, Swissmedic ne peut pas prendre l'initiative d'élargir l'indication admise pour un médicament⁷⁴.

b) La décision de l'OFSP

A son tour, Novartis a demandé à l'OFSP l'inscription de son médicament sur la liste des spécialités, de manière à ce qu'il soit remboursé par l'assurance-maladie de base. Comme pour Swissmedic, l'OFSP ne peut, en principe, pas prendre l'initiative d'inscrire un médicament sur la liste des spécialités⁷⁵; l'Office ne peut pas davantage ordonner qu'un médicament qui se trouve déjà dans la LS (en l'occurrence, l'Avastin) soit remboursé pour une indication thérapeutique que Swissmedic ne lui a pas reconnue (ici la DMLA). L'OFSP a donc traité la demande de Novartis.

Avec l'appui de la Commission fédérale des médicaments, l'OFSP a examiné le prix requis par la société qui était de CHF 2'184 (prix fabriqué) et de CHF 2'482 (prix public)⁷⁶; il l'a comparé aux prix pratiqués à l'étranger⁷⁷; il a évalué l'apport

⁷¹ Le fait que les deux médicaments appartiennent à deux sociétés différentes n'y change rien; la solution aurait été la même si Geneotech avait soumis les demandes d'AMM à la fois pour l'Avastin et le Lucentis.

⁷² Quand bien même Roche l'aurait voulu – ce qui n'est pas le cas –, elle ne pourrait obtenir de Swissmedic l'élargissement de l'indication de l'Avastin à la DMLA sans soumettre des études cliniques complètes attestant de la sécurité et de l'efficacité du médicament contre cette autre maladie. Aujourd'hui encore, il n'existe aucune étude suffisamment complète pour satisfaire à cette exigence.

⁷³ Cf. articles 59 LPT, 34 et ss OMéd, mais surtout l'article 16 OMéd.

⁷⁴ C'est vrai même si Swissmedic disposait de toutes les informations nécessaires. En pratique, les agences du médicament dépendent complètement de l'industrie pharmaceutique pour obtenir des données précliniques et cliniques permettant d'apprécier le rapport risque-bénéfice. Autrement dit, les agences ne disposent jamais d'assez d'informations pour décider d'elles-mêmes l'octroi d'une AMM.

⁷⁵ L'article 70 OAMed, révisé en 2006, permet de déroger à la règle de la demande obligatoire du fabricant. Toutefois, il faut que le médicament ait été autorisé par Swissmedic et qu'il soit d'une "grande importance pour le traitement médical". L'article 70 ne peut donc être appliqué à l'Avastin puisque ce médicament n'a pas été approuvé par Swissmedic contre la DMLA. A ce jour, l'OFSP n'a, à ma connaissance, jamais fait usage de cette exception. Cf. aussi la réponse du Conseil fédéral du 14 juin 2002 à l'interpellation de Simonetta Sommaruga (02.3163), intitulée "Médicaments inscrits sur la liste des spécialités. Violation de l'esprit de la loi".

⁷⁶ Ces chiffres se basent sur l'annexe 3a adressée par Novartis à l'OFSP, et obtenue directement auprès de l'OFSP par le biais d'une demande fondée sur la L'Trans (cf. note 29 *supra*). Par ailleurs, le quotidien *Le Matin* rapporte que Novartis aurait soumis une expertise de Felix Gutzwiler recommandant un prix de CHF 2'400. Cf. Ludovic Rocchi, Médicament hors de prix: Couchepin attaqué, *Le Matin* dimanche 1^{er} mars 2008. Dr. Gutzwiler est conseiller aux Etats, médecin et directeur de l'Institut für Sozial- und Präventivmedizin de l'Université de Zurich. Voir son site Internet à <http://www.felix-gutzwiler.ch>.

⁷⁷ Une demande faite à l'OFSP n'a pas permis d'obtenir le formulaire indiquant les prix étrangers.

thérapeutique du médicament pour les patients souffrant de DMLA. Pour ce faire, la Commission fédérale des médicaments a comparé le Lucentis au Visudyne de Novartis⁷⁸, seul autre médicament à l'époque approuvé pour traiter certaines formes de DMLA⁷⁹. L'application de cette méthode comparative a conduit à un prix élevé pour le Lucentis, le Visudyne étant déjà cher (CHF 2'354,70 pour une ampoule de 15mg⁸⁰), mais bien moins efficace que le Lucentis⁸¹. Au vu de la décision de l'OFSP adressée à Novartis⁸², le raisonnement de l'Office a consisté à partir du prix fabriqué du Visudyne, l'annuler à raison de quatre injections par an, à rajouter une prime à l'innovation de 30%⁸³, et à diviser le montant obtenu par les neuf injections annuelles prévues pour Novartis pour le Lucentis⁸⁴, pour ainsi obtenir un prix (fabriqué) de départ de CHF 1'190. Ensuite, plus curieusement, l'OFSP a fait une moyenne avec le prix européen plancher (plus élevé) pour obtenir un prix fabriqué intermédiaire de CHF 1'556⁸⁵. Enfin, et de manière toujours surprenante, l'OFSP a calculé le prix public qui serait ordinairement perçu en rajoutant les marges de distribution (CHF 1'826). Cependant, compte tenu que Novartis distribue directement le médicament aux centres qui l'administrent, l'OFSP semble avoir "transféré" la marge de distribution à Novartis, retenant finalement un prix public de CHF 1'832.- et un prix fabriqué de CHF 1'750, la différence entre ces deux montants représentant la TVA à 2,4% et une marge très réduite de distribution de CHF 40.-. Au final, c'est un supplément de 90% par rapport au Visudyne qui a été accordé. L'appréciation de cette méthode de fixation de prix dépassant le cadre fixé à cet article, elle ne sera pas commentée ici.

⁷⁸ Cf. interview du Dr. Fridolin Marty, représentant de santé suisse à la CFM, dans 2 The Medical Journal p.23 (2008).

⁷⁹ Aujourd'hui, un médicament supplémentaire, le Macugen de Pfizer, est disponible contre la DMLA. Médicament à injecter toutes les six semaines, il a reçu son AMM de Swissmedic en février 2006. Il est entré (au prix de CHF 868,40 par dose) dans la LS en septembre 2007, c'est-à-dire *après* le Lucentis. Il est toutefois considéré comme moins efficace que le Lucentis, raison pour laquelle il n'est remboursé qu'en deuxième ligne, après l'échec du Lucentis.

⁸⁰ Voir l'entrée sur la LS en date du 15 avril 2000. Conformément à l'IP de Swissmedic et à la limitation de l'OFSP, le traitement par perfusion intravéineuse de Visudyne peut être répété au maximum quatre fois par an.

⁸¹ Selon la Commission française de la transparence, rattachée à la Haute Autorité de Santé, le Lucentis a ralenti la progression de la maladie chez 95% des patients, contre 64% des patients traités par le Visudyne. Cf. avis du 28 mars 2007 relatif au Lucentis.

⁸² Ces informations sont tirées de la lettre de l'OFSP obtenue par le biais d'une demande fondée sur la L'Trans (cf. note 29 *supra*). L'exemplaire fourni de la décision est toutefois "caviardé" sur l'essentiel de sa page 4, qui énumère les cinq conditions imposées par l'OFSP à Novartis.

⁸³ La version actuelle (février 2008) des Instructions de l'OFSP concernant la Liste des spécialités prévoit une prime à l'innovation qui "se situe entre 10% minimal et 20% maximum" (point 332).

⁸⁴ L'OFSP est parti de l'idée que le Lucentis serait administré à raison de neuf injections par an, alors que l'IP finalement approuvée par Swissmedic stipule que "l'administration a lieu à intervalle d'un mois" et que l'administration neuf fois par an est l'exception ("Si la réalisation à long terme des injections mensuelles n'est pas possible, le traitement par Lucentis peut être réparti sur 2 phases"). Néanmoins, Novartis estime que l'administration de neuf injections sera celle choisie par la pratique (cf. annexe 3a adressée à l'OFSP, cf. note 29 *supra*).

⁸⁵ Les Instructions 2008 de l'OFSP suggèrent plutôt que le prix étranger sert uniquement de prix plafond ("ne dépassera pas") (point 341).

Ainsi, début janvier 2007, l'OFSP a fixé un prix public de CHF 1'832.- pour un flacon-ampoule de 3 mg.⁸⁶ Selon l'information professionnelle de Swissmedic, il faut en principe compter une injection par mois.⁸⁷ Impliquant un coût annuel de presque CHF 22'000⁸⁸, sans compter les frais de chaque injection pratiquée par le médecin (soit environ CHF 500.- par injection). A titre de comparaison, aux Etats-Unis, le prix de la dose (sans rabais) est d'environ USD 2'200⁸⁹; en France, la dose de 10 mg est à € 1'093,71⁹⁰, en Allemagne de € 1'296,22⁹¹.

De nouveau pour assurer un emploi économique du médicament, l'OFSP a imposé diverses limitations⁹², dont par exemple l'exigence d'obtenir l'autorisation du médecin-conseil si les deux yeux du patient sont traités.⁹³ Cependant, contrairement à ce qui a été prévu en Suisse pour l'Avastin et à ce qui a été convenu en Angleterre pour le Lucentis, Novartis ne prend pas à sa charge la part des coûts qui dépasserait un certain seuil.⁹⁴

⁸⁶ Il s'agit du prix public, le prix-fabrique étant de CHF 1'792. La marge de distribution n'est ici que de CHF 40.-, vu que ce médicament ne transite pas par les grossistes et les pharmacies, mais est directement livré par Novartis aux centres autorisés à le dispenser.

⁸⁷ Cf. note 70 *supra*.

⁸⁸ On ignore combien de temps le traitement doit être poursuivi. A priori, tant qu'il déploie ses effets, rien n'empêche que ce traitement soit pris à vie. Cependant, les calculs du NICE tablent sur une durée de traitement de deux ans. En pratique, les médecins tendent à adapter le nombre d'injections à la progression constatée de la maladie.

⁸⁹ Il a été impossible de trouver un prix officiel pour le Lucentis aux Etats-Unis; il semble que le prix soit autour des USD 2'000.

⁹⁰ Cf. avis relatif aux prix d'une spécialité pharmaceutique, JORF n°0184 du 8 août 2008 p. 12713, texte n° 95.

⁹¹ Prix indiqué sur divers sites Internet allemands tels *medizinfuchs.de*.

⁹² Selon la LS: "Pendant une phase d'évaluation (jusqu'au 31 décembre 2008), LUCENTIS ne doit être utilisé que par des ophtalmologues qualifiés dans les centres cliniques A, B ou C (selon la liste des centres de formation continue de la FMH), à la charge de l'assurance de base.

Le traitement simultané des deux yeux d'un(e) patient(e) nécessite l'autorisation du médecin conseil. Le centre est soumis à l'obligation de remplir une documentation correspondant à l'utilisation de LUCENTIS. Cette documentation doit être remise sur demande de l'OFSP et une copie doit être envoyée tous les 6 mois de traitement à Novartis Pharma Schweiz AG, Case postale, 3001 Bern, fax 031 377 53 79. Le formulaire correspondant est disponible sur: www.lucents.ch.

Calculations des prix sur la base des prix "ex factory" y compris la TVA plus une marge de fr. 40.- à cause de la situation particulière de distribution (pratiquement pas de commerce de grosiste et détailliste)." (mise en évidence par l'auteur).

Il a été avancé que la limitation dans le temps (jusqu'à fin 2008) serait une manière de pouvoir tenir compte de l'entrée sur le marché d'une alternative au Lucentis. Cf. article de Markus Säckle dans le *Casus* du 29 mars 2007. Ce raisonnement attribué à Peter Indra de l'OFSP paraît toutefois étrange, étant donné qu'un retrait de la LS est en tout temps possible si un médicament ne satisfait plus les conditions légales.

⁹³ Mais si les deux yeux sont traités successivement, la restriction de l'OFSP tombe. En Grande-Bretagne, le NICE, l'organisme étatique indépendant chargé d'évaluer l'économie de nouveaux traitements, avait d'abord limité le traitement à un seul œil, puis, face aux protestations, était revenu sur sa position. Cf. NICE, Macular degeneration (âge-related) - pegapitamb and ranibizumab: Appraisal consultation (2007).

⁹⁴ Aux Etats-Unis, Genentech propose un programme d'assistance aux patients par lequel, moyennant des conditions strictes, la société assume une partie des coûts non remboursés par les assurances publiques ou privées.

Sans que l'on sache exactement pourquoi⁹⁵, l'OFSP a également limité la prescription du Lucentis aux cliniques ophtalmologiques spécialisées. La limitation figurant sur la liste des spécialités prévoit que, jusqu'à la fin de l'année 2008, seuls les centres A, B et C de la liste de la FMH peuvent utiliser le Lucentis à charge de l'assurance obligatoire de soins (AOS). Autrement dit, les médecins en cabinet privé ne peuvent pas administrer le nouveau médicament, alors que certains avaient pourtant pris l'habitude d'administrer l'Avastin hors indication⁹⁶. Cette limitation – et la perte de revenus qu'elle entraîne – a provoqué la colère des ophtalmologues⁹⁷; il n'est pas exclu que cette circonstance ait joué un rôle dans la polémique sur l'Avastin et le Lucentis. Cependant, cette limitation a ensuite été relativisée par une sorte d'accord entre la Société suisse ophtalmologique et l'OFSP; selon celui-ci, les ophtalmologues qui n'appartiennent pas aux centres A, B et C, mais qui sont situés dans des localités mal desservies, peuvent tout de même administrer le Lucentis⁹⁸. La mise en œuvre de cet accord varie selon les cantons. A Genève, de nombreux ophtalmologues en cabinet privé ont obtenu, de médecins en cliniques A/B/C, l'autorisation d'injecter le Lucentis⁹⁹; dans d'autres cantons dotés d'un hôpital universitaire, les autorisations accordées aux médecins en cabinet privé sont rares¹⁰⁰. La légitimité de ces procédés laisse songeur.

L'OFSP, souhaitant mener une évaluation de l'efficacité et de l'économie du Lucentis, exige que les médecins qui l'administrent remplissent un formulaire pour chaque patient et chaque injection. Ces formulaires doivent ensuite être retournés à Novartis ou à l'OFSP. Les informations ainsi recueillies servent à quantifier le nombre de patients traités, le nombre d'injections effectuées, l'efficacité observée du traitement et les éventuels effets indésirables¹⁰¹. Ce mécanisme de suivi scientifique est original et prometteur.

⁹⁵ Certes, la procédure d'injection du Lucentis doit se faire dans des conditions contrôlées d'asepsie, mais il paraît douteux que ce facteur, à lui seul, ait justifié de restreindre la prescription aux centres médicaux.

⁹⁶ Bien entendu, le médecin hors des centres A, B et C n'a pas l'interdiction légale de prescrire le Lucentis, mais son patient ne pourra pas obtenir le remboursement par son assurance-maladie. Vu le prix du Lucentis, le patient préférera se faire soigner auprès d'un centre A, B ou C où alors envisagera l'option de l'Avastin. Le coût total de la dose d'Avastin (env. CHF 80.-, payé par le patient) est d'ailleurs inférieur à la *quote-part* (à charge du patient) calculée sur le prix du Lucentis.

⁹⁷ La Société Suisse d'Ophtalmologie (SSO) écrit ainsi: "La encore, la limite (illégitime) aux cliniques A, B et C est totalement absurde: beaucoup d'excellents rétinologues exercent en cabinet libéral. [...] De tels états de fait sont tout simplement scandaleux et ne sont, en aucune manière, aptes à assurer des soins médicaux efficaces. Il faut tout simplement abolir la limite aux cliniques A, B, C." Communiqué de la séance du comité de la SSO du 10 septembre 2008.

⁹⁸ Cf. lettre de mars 2007 aux membres de la Société suisse d'ophtalmologie (SSO) qui énoncent les conditions à respecter. Même si l'on peut comprendre les motifs ayant guidé les parties, le procédé paraît curieux.

⁹⁹ Information obtenue du Dr. Pourmarras.

¹⁰⁰ Id.

¹⁰¹ L'OFSP ne publie pas les informations obtenues par le biais de ces formulaires. Il semblerait de surcroît que les médecins en cabinet privé ne se plient pas toujours à l'obligation de remplir le formulaire.

Sous l'angle du devoir de diligence du médecin et des bonnes pratiques de prescription, la question se pose de savoir si l'utilisation hors indication de l'Avastin reste admissible. Les recommandations susmentionnées de Swissmedic ne l'empêchent pas. En revanche, l'incertitude scientifique résiduelle quant à la sécurité et l'efficacité de l'Avastin plaide plutôt contre l'usage hors indication de ce médicament dès lors qu'il existe un substitut dont le rapport bénéfice-risque est avéré. A cet argument en faveur de la santé du patient s'opposent des considérations économiques, qui affectent à la fois le budget de l'Etat, celui des caisses-maladie et celui des patients (par le biais de la franchise et de la quote-part de 10%). Sous l'angle juridique, le patient, dûment informé par son médecin, doit pouvoir choisir entre les deux médicaments¹⁰. En présence d'un tel choix libre et éclairé du patient, le médecin a le droit d'administrer un médicament hors indication, même s'il existe une alternative autorisée.

1.5. Les réactions en Suisse

A un degré ou à un autre, les acteurs de la scène de la santé se sont saisis de l'affaire.

Les caisses-maladie ont réagi plutôt discrètement. Elles se sont dites liées par la loi, la jurisprudence et la décision de l'OFSP, tout en déplorant le prix élevé du Lucentis. Une caisse s'est cependant montrée frondeuse, annonçant qu'elle continuerait à rembourser l'Avastin prescrit hors indication. La "low-cost" Assura, puisqu'il s'agit d'elle, a toutefois dû utiliser des fonds provenant des assurances complémentaires, dès lors que la LAMal ne permet pas d'utiliser des fonds de l'assurance obligatoire des soins pour rembourser une prestation, même plus économique, qui n'est pas censée être à charge des caisses¹¹. Dans un premier temps, Assura avait même fait savoir qu'elle considérait le Lucentis non-économique et refuserait de le rembourser aux assurés (de base); sous les menaces de l'OFSP et de Swissmedic, elle avait été contrainte à faire marche arrière¹².

L'industrie pharmaceutique a fait valoir que les deux médicaments ont fait l'objet d'études séparées, que ces études ont coûté cher¹³, et que c'est grâce à elles que les patients disposent d'informations précieuses pour identifier le traitement le plus approprié¹⁴. Selon l'industrie, le Lucentis présente de surcroît certaines caractéristiques galéniques qui garantissent sa bonne adaptation aux patients atteints de DMLA. De

10 Le fait que plusieurs essais cliniques testent actuellement l'Avastin contre le Lucentis tend à prouver que la condition d'équivalence (potentielle équivalence) est remplie; autrement dit, les informations scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer lequel des deux médicaments est plus efficace.
Cf. article 13 al. 2 let. a LAMal.

11 En effet, selon la réglementation légale, un médicament inscrit dans la LS est automatiquement jugé économique, pour autant qu'il soit prescrit conformément à son IP et aux limitations de la LS.

12 Selon Genentech, les essais cliniques du Lucentis auraient été particulièrement coûteux (entre USD 40'000 et 45'000 par patient). Cf. Blog "Patient Docs" du 6 juin 2007, intitulé "Genentech CEO Defends Differential Cost for Avastin@Lucentis@Treatment of Macular Degeneration". Voir par ex. la prise de position de Thomas Cueni d'Interpharma, *supra* note 43.

En Suisse, il était prévu qu'entre 1'000 et 3'000 patients bénéficieraient chaque année d'un traitement par le Lucentis¹⁰². Les statistiques approximatives disponibles pour les années 2007 et 2008 révèlent que ce seuil a été largement dépassé, plus de 4'000 patients ayant été traités en 2008. Le prix du Lucentis a d'ailleurs été diminué avec effet au 1^{er} janvier 2009 (nouveau prix public: CHF 1'504,30), peut-être pour tenir compte des quantités vendues plus élevées que prévues.

En Suisse, Novartis a pu ainsi réaliser un chiffre d'affaires de CHF 25 millions en 2007¹⁰³, plaçant le Lucentis à la 28^{ème} position du palmarès des ventes¹⁰⁴. En Europe, la société indiquait pour l'année 2007 un chiffre d'affaires de CHF 393 millions¹⁰⁵; pour le premier semestre 2008, le chiffre d'affaires s'est élevé à USD 437 millions. Dans le reste du monde, Roche a comptabilisé des ventes de CHF 991 millions pour l'année 2007¹⁰⁶ et de CHF 440 millions pour le premier semestre 2008¹⁰⁷.

1.4. Les effets de l'admission du Lucentis sur la prescription de l'Avastin

Dès l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché au Lucentis par Swissmedic et *a fortiori* après l'inscription du Lucentis dans la liste des spécialités, les médecins ont pu prescrire ce nouveau médicament à leurs patients atteints de DMLA. Cette fois-ci, ils disposent d'un médicament utilisé conformément à son indication. Cependant, cet avantage se paie puisque, rappelons-le, la dose d'Avastin hors indication revient à environ CHF 80.- contre CHF 1'500.- pour le Lucentis. Or, du fait que le Lucentis est désormais disponible, les conditions de l'exception jurisprudentielle cessent d'être remplies¹⁰⁸, en effet, l'Avastin n'est plus le seul médicament pouvant aider les patients atteints de DMLA. Les caisses ne peuvent donc plus rembourser l'Avastin à des patients atteints de DMLA¹⁰⁹.

102 La prévalence de la maladie est évoquée de manière très différente selon les sources. Dans sa demande à l'OFSP (cf. note 29 *supra*), Novartis fait état d'une population de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par le Lucentis de 1'000 à 1'500 personnes. Sur le site Internet [lucenit.ch](http://www.lucenit.ch), il est écrit qu'entre "65 et 74 ans, une personne sur 10 souffre de DMLA et ce chiffre passe à une sur trois chez les personnes âgées de 75 à 84 ans." Même si on relativisait ces pourcentages en les appliquant aux deux formes (sèche et humide) de la dégénérescence maculaire, on dépasse aisément le seuil de 10'000 patients en Suisse.

103 Chiffre fourni par Swissmedic, sur la base des montants remboursés par les caisses-maladie. Si l'on divise ce montant par 1'832 (prix d'une dose avant 2009) x 12 (nombre d'injections sur une année), on peut déduire que plus de 1'100 patients ont bénéficié du Lucentis en 2007 (environ 1'500 patients si l'on suppose que 9 injections suffisent).

104 Classement de Suisse. L'Avastin n'y figure pas.
Rapport annuel 2007, <http://www.novartis.com/downloads/investors/reports/NovAR07-web-E.pdf>.

105 Rapport annuel 2007 Roche, http://www.roche.com/order_annual_report_2007_e.pdf.
Rapport intermédiaire 2008, Roche, <http://www.roche.com/ny08e.pdf>. Voir aussi l'historique des ventes sur le site de Genentech à <http://www.genentech.com/financials/historical/lucenit.html>.

106 Le jugement du 2 juillet 2008 du tribunal de Dusseldorf expose très bien le problème, puisque l'Allemagne connaît un système similaire à la Suisse.

109 Comme les assurés auprès d'Assura sont plutôt jeunes, le fonds n'a guère été mis à contribution; seuls quelques patients ont opté, avec leurs médecins, pour l'Avastin hors indication.

plus, le mode de fabrication du Lucentis évite au maximum toute impureté¹¹⁵. L'industrie met en garde contre les risques – possibles, mais pour l'instant, largement inconnus, – liés à l'usage hors indication de l'Avastin¹¹⁶. Elle fait ainsi valoir que le processus ordinaire d'autorisation de mise sur le marché, basé sur une batterie d'essais cliniques rigoureusement conduits, est indispensable pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. Elle rappelle que la seule impression, acquise dans la pratique des cabinets, qu'un médicament "fonctionne" a parfois engendré des catastrophes sanitaires, le médicament se révélant dangereux ou inefficace.

Les médecins se sont plaints de se retrouver pris entre deux feux. D'un côté, le médecin est tenu de pratiquer une médecine économique¹¹⁷ (ce qui plaiderait en faveur de l'Avastin hors indication); d'un autre côté, si le médecin prescrit hors indication, il prend un risque juridique, puisque le patient lésé pourra argumenter qu'il existait un médicament idéalement conçu (et dûment autorisé) pour sa maladie, le Lucentis, et que le médecin aurait dû le choisir. Cependant, sur le plan médical, certains médecins considèrent que l'Avastin serait le médicament le mieux adapté aux patients souffrant de DMLA. Il semblerait que les ophtalmologues ont pris l'habitude d'injecter l'Avastin toutes les six semaines, voire encore moins souvent en fonction de l'évolution de la vue du patient¹¹⁸, alors que le Lucentis est censé être injecté tous les mois¹¹⁹. Ainsi, certains médecins considèrent l'Avastin nettement plus efficace et moins contraignant pour leurs patients. Des estimations laissent entendre qu'aux États-Unis en tout cas, l'Avastin serait tout autant prescrit que le Lucentis¹²⁰; globalement, l'expérience médicale acquise avec le premier serait donc plus riche.

En Suisse, les patients restent peu organisés. Les associations de consommateurs sont restées muettes¹²¹. Tout au plus signalera-t-on une prise de position du comité de l'association d'entraide retina.ch, suite à une demande d'un membre. Celle-ci conclut que "le comité ne peut s'engager en faveur d'une baisse du prix de médicaments". Son rapport annuel 2006 indique en revanche que l'association a

115 Dernièrement, Roche et Swissmedic ont averti les médecins suisses que de graves inflammations oculaires avaient été rapportées suite à l'usage hors indication de l'Avastin; vingt-cinq annonces de pharmacovigilance étaient liées à un lot particulier commercialisé au Canada. La lettre de Roche aux médecins du 9 février 2009 précise qu'une "relation de cause à effet" entre le médicament et les inflammations n'est pas établie, la question étant "toujours en cours d'examen".

116 La durée de vie de l'Avastin dans le corps du patient serait plus longue que celle du Lucentis, entraînant potentiellement des risques accrus, mais d'une nature à ce jour mal définie; certains médecins estiment au contraire qu'une durée de vie plus longue peut constituer un avantage.

117 Cf. articles 4 al. 2 let. b, 6 al. 1 let. h, 8 let. c, 17 al. 1 de la Loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires (LPMéD).

118 Voir par ex. l'abstract de l'étude de Piergiorgio Neri et Carl Herborg, Intra-vireal bevacizumab in wet AMD: the OCT-assisted "wait and see" management, disponible sur le site de European Association for Vision and Eye Research (2008).

119 En pratique, il semblerait qu'une demi-douzaine d'injections de Lucentis suffise.

120 Voir l'article paru dans le SonntagsZeitung du 14 octobre 2007, "Genetec will Patienten teures Mittel aufzwingen".

121 Une recherche sur le site www.spo.ch de l'Organisation suisse des patients (OSP) n'a débouché sur aucune référence abordant la controverse de l'Avastin-Lucentis.

reçu un soutien de CHF 45'000.- de Novartis¹²². A l'inverse, l'émission suisse-allemande Kassensturz avait fait de l'affaire Avastin-Lucentis le thème de son émission du 15 janvier 2008; cela lui a valu une plainte adressée par Novartis à l'Ombudsman de la télévision suisse allemande, Achille Casanova¹²³. Ce dernier l'a rejetée le 21 février 2008 par un avis motivé de 3 pages. Sa lettre reprend les arguments de Novartis et de Kassensturz pour conclure qu'aucun reproche ne peut être fait à l'émission, vu que chaque partie a pu exprimer son point de vue et que les spectateurs ont pu se forger leurs propres opinions¹²⁴.

Les parlementaires ont vu dans l'affaire Avastin-Lucentis une bonne occasion de dénoncer les failles du système de santé et d'attaquer le prix – toujours jugé trop élevé – des médicaments. Différentes révisions ont été proposées¹²⁵, même si les chances qu'elles aboutissent à brève échéance paraissent faibles¹²⁶. Celle de Jean-François Steiert, du Conseil national, vise à permettre l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (ou d'une extension d'AMM) à l'initiative de la Confédération, par exemple lorsque la société pharmaceutique n'entend pas déposer de demande en ce sens¹²⁷. Le Conseil fédéral a rejeté la motion, jugeant qu'elle soulevait de trop nombreux problèmes juridiques (cf. chapitre 1.5. ci-dessous)¹²⁸; il a cependant annoncé qu'il poursuivait sa réflexion sur les possibilités d'améliorer la LPTh et la LAMal en vue de corriger les éventuelles lacunes mises à jour par l'affaire¹²⁹.

122 Texte disponible sur http://www.retina.ch/downloads/Jahresbericht_F_2006.pdf. Plus généralement, il semblerait que Novartis soutienne généralement les médecins ophtalmologues en Suisse, leur offrant la participation à, ou le financement pour, des études cliniques.

123 La fonction d'ombudsman est prévue par l'article 91 de la Loi fédérale sur la radio et la télévision.

124 Lettre du 21 février 2008, Bescherde über Pharma-Beitrag im «Kassensturz» abgewiesen.

125 Un article de Ludovic Rocchi dans Le Matin du 2 mars 2008 indique que la commission parlementaire du Conseil des Etats en charge de la santé a discuté de l'affaire avec Pascal Couchepin.

126 La Conférence des directeurs cantonaux de la santé a relayé ces préoccupations, puisque, selon un article paru dans Le Temps du 5 mai 2008, elle a fait savoir au Conseiller fédéral Pascal Couchepin qu'elle souhaitait que l'Avastin soit homologué (c'est-à-dire reçoive un complément d'AMM) contre la DMLA.

127 Motion 08.3124, supra note 6. Jean-François Steiert est aussi le vice-président de la Fédération suisse des services aux patients. Cf. son site web à <http://www.jfsteiert.ch/>.

128 L'enregistrement par Swissmedic d'une indication thérapeutique supplémentaire risque d'être difficile, sinon impossible, lorsque le fabricant n'apporte pas sa collaboration. En effet, Swissmedic devrait alors se fier à des rapports publiés dans les revues médicales, sans avoir accès aux données de base. Plus gênant, l'Institut dépendrait de ces publications pour assurer le suivi et la surveillance du médicament. Sans une obligation juridique de collaborer imposée au fabricant, les dangers d'une telle démarche ne sont pas à négliger.

129 La LAMal et la LPTh sont toutes deux en cours de révision. Cf. le Message du Conseil fédéral concernant la révision de la loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Préparations hospitalières) du 28 février 2007 (objet 07.030). Une révision plus complète de la LPTh est prévue pour courant 2009. Pour les nombreuses révisions de la LAMal, voir le récapitulatif du Parlement à <http://www.parlament.ch/F/dokumentation/do-dossiers-az/Pages/dg-kv-g2-gesetzestexte.aspx?LargerFont=0>; également le Message du Conseil fédéral relatif à la révision partielle de la loi fédérale sur l'assurance-maladie (Managed Care) du 15 septembre 2004 (objet 04.062).

1.6. Les réactions à l'étranger

A l'étranger aussi, l'affaire Avastin-Lucentis a provoqué des réactions, conduisant parfois à l'adoption de mesures intéressantes.

1.6.1. Aux Etats-Unis

Suite aux critiques médiatiques, le gouvernement américain a décidé de lancer un essai comparant le Lucentis et l'Avastin dans l'indication de la DMLA¹³⁰. Cet essai a débuté en février 2008 sous l'égide des National Institutes of Health (NIH) et doit durer deux ans. Il devrait inclure 1200 sujets de recherche répartis en quatre groupes auprès de 47 centres médicaux¹³¹. Son coût est estimé à USD 16 millions¹³². Que le gouvernement sponsorise un essai d'une telle ampleur est déjà remarquable¹³³. Sur le site www.clinicaltrials.gov, on dénombre des dizaines d'autres essais conjuguant l'Avastin et le Lucentis¹³⁴. En revanche, à teneur de ce répertoire, ni Genentech, ni Roche, ni Novartis ne participent aux études gouvernementales, ni ne sponsorisent leurs propres études comparatives¹³⁵. Si les essais indépendants en cours devaient démontrer l'efficacité de l'Avastin contre la DMLA¹³⁶, les conséquences *légitimes* resteraient à préciser: le gouvernement américain pourrait-il imposer le remboursement de l'Avastin hors indication? Aujourd'hui, certaines caisses privées le remboursent déjà¹³⁷; l'Avastin est également remboursé dans la plupart des Etats américains par les assurances publiques Medicare et Medicaid¹³⁸. De même, le gouvernement pourrait-il ordonner l'octroi d'une extension d'indication (AMM) à l'Avastin? Ces questions restent ouvertes.

¹³⁰ L'essai est conduit par le National Eye Institute (NEI), qui fait partie des National Institutes of Health (NIH). Le recrutement des sujets de recherche a commencé en février 2008.

¹³¹ Le "Manual of Procedures" pour le "CATT: Lucentis-Avastin Trial" (259 pages disponibles sur <http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/documents/CATTMOP12.17.07.pdf>) résume de manière intéressante les informations disponibles sur l'Avastin utilisé hors indication. Il souligne notamment le bon profil de risque de ce médicament.

¹³² Cf. Ed Silverman, Will The NIH Avastin Trial Open a Pandora's Box, (May 14, 2008) Pharmalot.com.

¹³³ L'immense majorité des grands essais cliniques est sponsorisée par l'industrie pharmaceutique. Si l'essai Avastin contre Lucentis est couronné de succès, il pourrait altérer le mode traditionnel de développement clinique. Cf. Silverman, note 132 *supra*.

¹³⁴ Résultat d'une recherche avec le nom générique des deux médicaments effectuée sur le site www.clinicaltrials.gov le 6 novembre 2008.

¹³⁵ Genentech a déjà déclaré son refus d'envisager l'enregistrement (AMM) de l'Avastin contre la DMLA. Elle a également refusé de coopérer à l'essai clinique mené par les NIH (en faisant don de ses deux médicaments ou en les offrant à prix réduit). Pour financer ces deux médicaments, le NIH a dû se tourner vers les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). C'est-à-dire l'assurance publique américaine.

¹³⁶ Le communiqué de presse du NEI laisse même entendre que l'Avastin pourrait être plus efficace que le Lucentis, sa plus longue demi-vie pouvant autoriser des injections moins fréquentes.

¹³⁷ Voir par ex. la position d'Aetna à l'adresse http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0685.html ou celle de Premiera Blue Cross sur https://www.premiera.com/stellent/600_699/0685.html ou celle de Premiera Blue Cross sur https://www.premiera.com/stellent/600_699/0685.html ou celle de Premiera Blue Cross sur https://www.premiera.com/stellent/600_699/0685.html

¹³⁸ Cf. par ex. www.medicare.gov/medicaidpolicy/dynwaw/3B9483_54601620_4416.pdf groups/public/documents/medicaidpolicy/dynwaw/3B9483_54601620_4416.pdf. Cf. par ex. Medscape, Diabetic Macular Edema: Update and Treatment Options.

Toujours aux Etats-Unis, en octobre 2007, Genentech avait annoncé supprimer les livraisons d'Avastin aux pharmacies qui reconditionnent le médicament en seringues utilisables contre la DMLA¹³⁹. Le Sénateur Kohn était alors intervenu pour faire pression sur Genentech. Cette pression conjuguée à l'opposition des médecins et à l'indignation populaire ont amené l'entreprise à reprendre ses livraisons¹⁴⁰. Si Genentech était restée campée sur sa position initiale, un reproche d'abus de position dominante aurait sans doute pu entrer en ligne de compte.

Au demeurant, un grief d'abus de position dominante peut être envisagé dans d'autres contextes. Ainsi, un prix extrêmement élevé peut être constitutif d'un abus¹⁴¹. Les tribunaux n'ont jamais eu à trancher déterminer si le fait de ne pas déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (ou une demande pour un complément d'AMM) peut relever de l'abus de position dominante. Ce reproche n'est toutefois soutenable que si la société dominante dispose des informations précliniques et cliniques nécessaires au dépôt d'une telle demande – ce qui n'est pas le cas de Genentech aujourd'hui¹⁴². Cependant, le droit des cartels fournit un outil souple et évolutif pour lutter contre certaines pratiques dans le domaine pharmaceutique¹⁴³.

1.6.2. En Grande-Bretagne

Comme les Etats-Unis et d'autres pays, la Grande-Bretagne a décidé de lancer un essai clinique comparant l'Avastin et le Lucentis contre la DMLA¹⁴⁴. D'ici à ce que les résultats soient disponibles, l'organe indépendant d'évaluation des traitements médicaux, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a décidé que seul le Lucentis pouvait être remboursé contre la DMLA. Après une procédure longue et

¹³⁹ Genentech avait soutenu que le reconditionnement ("*compounding*") de l'Avastin comporte des risques pour la santé en raison d'impuretés. L'entreprise avait invoqué une prise de position en ce sens de la FDA. Cependant, l'agence américaine aurait ensuite fait savoir que sa prise de position était plus réservée que celle qui lui avait été attribuée Genentech.

¹⁴⁰ Voir le communiqué de presse de Genentech du 20 décembre 2007 (sur son site <http://www.genentech.com/gene/features/avastin/press-statement.html>), suivant sa lettre ouverte du 29 octobre 2007 (cf. <http://www.genentech.com/gene/features/avastin/open-letter.html>), et sa précédente lettre du 11 octobre 2007 (cf. http://www.genentech.com/gene/features/avastin/avastin_letter.pdf).

¹⁴¹ Cf. en Suisse le communiqué de presse du 27 juin 2006 de la Comco, "La Comco ouvre une enquête sur les prix recommandés de trois médicaments «hors-liste»". L'enquête porte sur un soupçon d'entente, au sens de l'art. 5 de la Loi sur les cartels, concernant le Viagra, le Cialis et le Levitra. Plus récemment, voir le communiqué de février 2009 annonçant la fin de la procédure d'enquête.

¹⁴² A l'inverse, il paraît difficile d'utiliser le droit de la concurrence pour contraindre une société à financer des études destinées à prouver la sécurité et l'efficacité de son médicament dans une indication thérapeutique particulière.

¹⁴³ Voir par ex. la décision du 15 juin 2005 de la Commission européenne dans l'affaire AstraZeneca (affaire COMP/A.37.507/FF).

¹⁴⁴ L'essai s'appelle IVAN (site: <http://www.ivan-trial.co.uk/Default.aspx>) et n'entend recruter que 600 sujets de recherche.

controversée¹⁴⁵, le NICE a rendu en 2008 une directive¹⁴⁶ instaurant des modalités originales de remboursement: seules les 14 premières injections du Lucentis sont remboursées par l'assurance sociale, les autres injections étant payées par Novartis. L'entreprise a donc consenti à un partage des coûts¹⁴⁷. On remarquera l'analogie avec le système décidé par l'OFSP (par le biais des limitations) pour le remboursement de l'Avastin dans son indication du cancer rénal¹⁴⁸.

1.6.3. En Allemagne

Novartis a attaqué devant les tribunaux l'accord par lequel des caisses-maladie allemandes s'engageaient vis-à-vis de certains hôpitaux ophtalmologiques à rembourser en priorité l'Avastin prescrit hors indication¹⁴⁹. La société faisait valoir que l'accord en cause violait les règles en matière de concurrence déloyale; elle considérait que la liberté thérapeutique du médecin était atteinte¹⁵⁰; elle mettait en garde les défenseurs contre les risques médicaux liés à un usage hors indication de l'Avastin. Par un jugement de juillet 2008, le tribunal de Disseldorf a rejeté sa plainte¹⁵¹. Les considérations relatives au financement de l'assurance-maladie ont joué un rôle manifeste. Réagissant à ces préoccupations économiques, Novartis avait proposé aux caisses un contrat par lequel l'entreprise aurait payé pour les coûts du Lucentis qui dépassent € 350 millions par an. L'offre n'a pas été acceptée.

¹⁴⁵ Cf. par ex. Caroline White, NICE delays decision on drugs for macular degeneration, 355 British Medical Journal (BMJ) p.319 (August 18, 2007); Roger Dobson, NICE introduces cost sharing scheme for blindness drug, 337 BMJ p.538 (September 6, 2008).

¹⁴⁶ NICE, Ranibizumab and pagapitant for the treatment of age-related macular degeneration, Final Guidance (28 August 2008). Pour une autre analyse du rapport coût-bénéfice du Lucentis, voir Melissa M. Brown et al., A Value-Based Medicine Analysis of Ranibizumab for the Treatment of Subfoveal Neovascular Macular Degeneration, 115 Ophthalmology p.1039 ss (June 2008). En revanche, une comparaison croisée du rapport coût-bénéfice de l'Avastin et du Lucentis aboutit à la conclusion que le Lucentis devrait être 2,5 fois plus efficace que l'Avastin pour atteindre le même degré d'économicité. Cf. James Rafferty et al., Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin) modelling cost effectiveness, 91 British Journal of Ophthalmology p.1244 ss (2007).

¹⁴⁷ Communiqué de presse de Novartis du 27 août 2008, <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2008/1246393.shtm>.

¹⁴⁸ Cf. *supra* notes 34 et 35.

¹⁴⁹ Le montant forfaitaire moyen payé par les caisses permettait uniquement de couvrir le prix de l'Avastin.

¹⁵⁰ Selon Novartis, le médecin ne pouvait prescrire le Lucentis qu'au prix d'un sacrifice financier personnel, car la différence entre le forfait payé par les caisses et le prix nettement plus élevé du Lucentis devait être assumée par son hôpital. Le Tribunal a considéré au contraire que le contrat n'instaurait qu'un mécanisme supplémentaire de remboursement de l'Avastin, sans pour autant exclure le remboursement du Lucentis selon les règles usuelles de l'assurance-maladie.

¹⁵¹ Jugement du 2 juillet 2008, S 2 KA 181/07, <http://www.sozialgerichtsbarkeit.de/sgb/sgb/exp/rt/modul=esgb&id=80635&exportformat=PDF>.

1.6.4. En Italie

En mai 2007, l'Italie a décidé que l'Avastin contre la DMLA doit être pris en charge par le système d'assurance sociale, quand bien même le médicament ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication thérapeutique¹⁵². Le médicament a été inclus dans une liste spéciale de médicaments utilisés hors indication¹⁵³.

Cette dérogation aux règles usuelles de remboursement a suscité la controverse. Les critiques proviennent notamment des défenseurs des droits des patients. Il est jugé inadmissible de privilégier le remboursement d'un médicament, au seul motif qu'il est moins cher, lorsque sa sécurité et son efficacité n'ont pas été complètement évaluées. Pour les détracteurs de la décision de mai 2007, les patients devraient être traités par le médicament le mieux adapté à leur état de santé, sans que des considérations économiques ne dictent ce choix. Les partisans de la mesure estiment au contraire que l'Italie a fait preuve de courage politique, osant s'opposer au lobby pharmaceutique; ils font remarquer que les patients italiens ne semblent pas s'en porter plus mal.

2. RECOMMANDATIONS

Les explications ci-dessus ont montré que le système suisse de remboursement social des médicaments est dépendant de l'autorisation de mise sur le marché, de l'information professionnelle et de la liste des spécialités: un médicament est remboursé seulement si sa prescription respecte tant l'information professionnelle de Swissmedic que les limitations de la liste de l'OFSP. Il suffit qu'une de ces conditions ne soit pas remplie pour que le remboursement soit exclu ou alors soumis au régime des exceptions jurisprudentielles.

Ces exceptions jurisprudentielles améliorent certes la situation de nombreux malades, mais ne disposent d'aucune base légale. Elles sont de surcroît peu claires, des questions importantes n'ayant pas encore été résolues¹⁵⁴. Elles appellent une analyse au cas par cas et nécessitent même l'intervention du médecin-conseil de la caisse. La jurisprudence du Tribunal fédéral évolue encore fortement¹⁵⁵. Les assurés et les caisses ne savent à quoi s'attendre. L'issue de la procédure semble dépendre en bonne partie du talent avec lequel l'assuré prépare son dossier et, surtout, des appuis qu'il trouve auprès de médecins appelés à témoigner du caractère indispensable du médicament prescrit

¹⁵² Cf. Agenzia Italiana del Farmaco, Terapia della degenerazione maculare correlata all'età, XIV 3 Bollettino d'informazione sui farmaci (2007) p.103; Fedra Pavlov, Avastin reimbursed in Italy, Ophthalmology Times Europe / Retina, p.44-45 (July/August 2007).

¹⁵³ Les articles trouvés à ce sujet, datant de 2007, rapportent que le Lucentis, lui, n'est normalement pas remboursé en Italie. Cf. Michela Cimberle, Italy approves bevacizumab for reimbursement, sparking controversy, Ocular Surgery News Europe (August 1, 2007).

¹⁵⁴ Voir à cet égard le récent arrêt du Tribunal fédéral, s'agissant du remboursement "hors indication" de l'Herceptin, arrêté du 6 octobre 2008, 9C_56/2008.

¹⁵⁵ Cf. par ex. arrêt "Lithium" K 83/04 du 2 mai 2005 et arrêt Herceptin cité *supra* note 53.

hors indication. Si le patient n'est pas activement secondé par ses médecins, voire par des experts, il perdra vraisemblablement son procès et devra assumer le coût du médicament¹⁵⁶.

D'où la question: comment améliorer le système?

2.1. Les propositions lues dans la presse

Certains commentateurs, dont le parlementaire Jean-François Steiert, ont demandé à ce que soit accordée une autorisation de mise sur le marché à l'Avastin dans l'indication de la DMMLA. Si Swissmedic reconnaissait cette indication thérapeutique, l'OFSP pourrait ensuite l'inclure dans la liste des spécialités¹⁵⁷.

Cette proposition se heurte toutefois à de nombreux obstacles.

Tout d'abord, les données disponibles *aujourd'hui* ne suffisent pas à démontrer, avec la rigueur scientifique et statistique caractérisant la procédure d'autorisation de mise sur le marché, l'efficacité et la sécurité de l'Avastin contre la DMMLA. Par conséquent, déjà pour ce motif, Swissmedic ne pourrait pas accorder un complément d'AMM *ordinaire* à l'Avastin. Une autorisation de durée limitée ne peut pas davantage entrer en ligne de compte dès lors que l'article 18 de l'Ordonnance de Swissmedic sur l'autorisation simplifiée de médicaments (OASMed) exige, pour délivrer une telle autorisation, qu'*aucun* médicament équivalent n'a[ît] encore été autorisé en Suisse contre cette maladie¹⁵⁸.

Ensuite, le droit actuel ne permet pas à Swissmedic d'enregistrer spontanément un médicament: une personne doit en faire la demande. La requête peut émaner de n'importe qui, y compris à la rigueur de l'Etat lui-même. Toutefois, selon le droit actuel, l'auteur de la demande devient ensuite responsable de la commercialisation: il doit veiller à la production corrigée du médicament, à son étiquetage conforme, à la surveillance de ses effets indésirables. C'est pourquoi les autorisations de mise sur le marché sont presque toujours accordées à des industriels. Une grande pharmacie hospitalière pourrait-elle assumer ce rôle? Probablement pas. L'Avastin étant un

¹⁵⁶ Si le patient dispose d'une assurance complémentaire, il se peut que celle-ci rembourse le médicament. C'est le cas généralement si le médicament a été autorisé, pour l'indication thérapeutique en cause, par Swissmedic, même si le médicament ne figure pas dans la LS de l'OFSP. En revanche, si le médicament n'a pas du tout d'AMM, il ne sera généralement pas remboursé par les assurances complémentaires.

¹⁵⁷ Une décision supplémentaire de l'OFSP afin d'inclure dans la LS une indication nouvellement approuvée par Swissmedic n'est même pas nécessaire lorsque les limitations existantes sont formulées de manière à ne pas exclure de nouvelles indications ou lorsqu'aucune limitation n'a été imposée. Dans pareil cas, la nouvelle indication thérapeutique est automatiquement à charge des caisses.

¹⁵⁸ Art. 18 let. b OASMed. Swissmedic a délivré une vingtaine d'autorisations de durée limitée, principalement pour des vaccins. La liste est disponible sur le site de Swissmedic. La question reste ouverte de savoir si un médicament muni d'une telle autorisation de durée limitée peut être inscrit dans la LS. Les instructions de l'OFSP n'y font pas référence.

médicament biologique, sa fabrication est infiniment plus difficile qu'un médicament chimique classique¹⁵⁹. Tout aussi improbable serait la volonté d'une entité publique d'assumer la responsabilité vis-à-vis d'éventuels patients lésés.

Même si les deux premiers obstacles étaient levés, il faudrait encore surmonter le problème du brevet. La commercialisation d'une copie de l'Avastin – sans l'accord de Novartis – viole certainement l'un des brevets protégeant le médicament¹⁶⁰. On signalera la possibilité, plutôt théorique, de contourner cette difficulté par l'octroi d'une licence obligatoire¹⁶¹.

La commercialisation d'une copie de l'Avastin sous la responsabilité d'un tiers apparaissant difficile, sinon impossible, reste l'option de contraindre Roche à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché simplifiée pour l'Avastin utilisé contre la DMMLA. Une telle obligation pourrait-elle se fonder sur un article de la loi ou nécessiterait-elle un fondement constitutionnel? L'ampleur des obligations imposées au fabricant, en particulier la responsabilité sur le long terme, plaiderait en faveur d'une base constitutionnelle. Si toutefois l'on devait exonérer Roche de toute responsabilité pour les dommages causés par cet usage du médicament, on pourrait envisager une base légale dans la LPT, un peu à l'image de ce que prévoit le projet de Loi sur les épidémies¹⁶².

En conclusion, la commercialisation, en conformité avec les règles de la LPT, d'une version de l'Avastin contre la DMMLA restera une idée chimérique tant que Roche y sera opposé.

2.2. Première proposition

Si la révision de la LPT pour élargir "de force" les indications d'un médicament est problématique, la révision de la LAMal et de ses ordonnances l'est nettement moins.

A mon sens, il conviendrait tout d'abord de pallier les inconvénients de la jurisprudence fédérale en intégrant dans la loi ou l'ordonnance les exceptions

¹⁵⁹ La complexité du processus de fabrication et les difficultés de le standardiser complètement expliquent pourquoi l'octroi d'AMM à des copies de médicaments biologiques pose de sérieux problèmes. En Suisse, en février 2008, Swissmedic a adopté des instructions relatives à l'autorisation de médicaments biosimilaires (c'est-à-dire des quasi-copies de médicaments biologiques). En Europe, l'EMA a accordé de rares autorisations à des médicaments biosimilaires. Aux Etats-Unis, le débat sur la possibilité d'admettre ces quasi-génériques ("follow-on proteins") fait rage depuis plusieurs années.

¹⁶⁰ L'Avastin étant un médicament biologique, il n'est pas possible de se référer à l'Orange Book de la Food and Drug Administration pour connaître les brevets qui protègent le médicament (aux Etats-Unis). Mais, on peut être certain que Novartis a fait le nécessaire pour protéger son médicament.

¹⁶¹ Cf. les art. 32 (expropriation) et 40 (licence dans l'intérêt public) de la Loi fédérale sur le brevet d'invention.

¹⁶² Ledit projet va toutefois moins loin, puisqu'il ne contraint pas les entreprises pharmaceutiques à mettre à disposition leurs vaccins. Cf. avant-projet de loi révisé sur les épidémies, en particulier les art. 44, 51 et 65 et rapport explicatif correspondant du 21 décembre 2007.

développées par le Tribunal fédéral¹⁶³. Le plus simple consisterait à réviser l'OAMal pour élargir le remboursement de médicament à charge des caisses. On peut proposer la clause suivante:

"Lorsque les conditions de l'art. 65 OAMal ne sont pas remplies, les caisses sont néanmoins tenues à prestation lorsque:

- a. le médicament a été prescrit par un médecin;
- b. le patient est atteint d'une maladie aux conséquences graves;
- c. il n'existe pas ou plus d'autre traitement utile pour ce patient;
- d. il est attendu de l'usage de ce médicament un bénéfice thérapeutique élevé pour le patient;
- e. le médecin dispose de données scientifiques qui attestent de l'utilité de ce médicament chez les patients souffrant d'une telle maladie;
- f. le médecin a dûment informé son patient des caractéristiques du médicament;
- g. le prix d'achat du médicament est économique;
- h. le patient ou le médecin a informé le médecin-conseil de la caisse de la situation, de manière à ce que celui-ci puisse vérifier le respect des conditions ci-dessus"

Aux termes de cette clause, le statut du médicament serait indifférent. Il pourrait s'agir d'un médicament expérimental qui ne dispose d'aucune autorisation de mise sur le marché (en Suisse ou à l'étranger)¹⁶⁴, d'une prescription hors indication d'un médicament autorisé en Suisse ou encore d'un médicament inscrit dans la liste des spécialités, mais utilisé hors des limitations imposées par l'OFSP.

Evidemment, un des obstacles à ce régime plus libéral est son coût. Si le médicament n'a pas été admis dans la liste des spécialités, son prix n'a pas fait l'objet d'un contrôle par l'autorité suisse¹⁶⁵. Il a pu faire l'objet d'un contrôle par une autorité étrangère s'il est déjà commercialisé à l'étranger¹⁶⁶. Mais, il se peut que le médicament soit acquis directement auprès du fabricant, à un prix librement fixé par celui-ci¹⁶⁷. C'est

¹⁶³ A l'exception des articles 25 et 52 LAMal, la loi ne contient quasiment aucune règle sur la fixation et les modalités de remboursement des médicaments. C'est pourquoi la révision peut intervenir au niveau de l'Ordonnance.

¹⁶⁴ La Surveillance des prix a d'ailleurs proposé que les médicaments étrangers moins chers soient remboursés par l'AOS. Cette proposition permettrait, dans une mesure certes restreinte, un tel remboursement. Cf. 20 propositions de la Surveillance des prix, Prix administrés et médicaments.

¹⁶⁵ Même si le médicament a été admis dans la LS, le prix approuvé par l'OFSP pour l'usage dans l'indication ne correspond pas nécessairement au coût d'un usage *hors* indication. On imagine par exemple que le médicament hors indication nécessite un dosage plus élevé, occasionnant ainsi des dépenses supplémentaires.

¹⁶⁶ Jusqu'à présent, le laborieux débat sur les importations parallèles et la règle de l'épuisement du droit de brevet a surtout concerné les importations faites à titre professionnel par des grossistes. Toutefois, le problème pourrait se poser également si l'importation est réalisée par un médecin ou par un pharmacien pour des patients individuels.

¹⁶⁷ Cette hypothèse est par exemple réalisée si le médicament est encore au stade expérimental. La question de savoir si la société pharmaceutique peut vendre un médicament encore expérimental dépend du droit applicable dans le pays étranger où la vente a lieu.

pourquoi un contrôle du prix par la caisse-maladie, puis en cas de contestation par les tribunaux, semble inévitable, même s'il est délicat¹⁶⁸.

Cette proposition engendre une deuxième difficulté. Si les entreprises pharmaceutiques savent qu'elles peuvent assez facilement vendre en Suisse des médicaments qui ne sont pas enregistrés par Swissmedic, elles peuvent rationnellement choisir de ne plus emprunter la voie de l'autorisation de mise sur le marché et de l'inscription dans la liste des spécialités. On imagine le cas d'une société qui vendrait en Europe un médicament très important contre une maladie rare; si la population de patients concernés en Suisse est petite, l'entreprise pourrait préférer ne pas faire de demandes auprès de Swissmedic et de l'OFSP, et simplement vendre son médicament depuis l'étranger. Pour parer à cet inconvénient, il faudrait à tout le moins que Swissmedic ait accès aux informations sur la sécurité du médicament en mains des autorités étrangères (dans cet exemple, les données détenues par l'EMEA)¹⁶⁹. On rappellera cependant que la société pharmaceutique qui n'enregistre pas son médicament en Suisse (AMM) se prive de la possibilité d'y faire la promotion¹⁷⁰.

Enfin, la proposition ne supprime pas complètement la gestion au cas par cas, puisque la caisse doit notamment tenir compte de l'état de santé (actuel et futur) du patient. Elle ouvre donc la porte à une gestion différenciée selon les caisses et, par voie de conséquence, à d'inéluctables procédures judiciaires.

2.3. Deuxième proposition

La proposition exposée ci-dessus ne résout pas le problème de l'Avastin après que Lucentis ait été inscrit dans la liste des spécialités. En effet, la condition de la lettre c. n'est pas davantage pas remplie. Pour ce cas de figure, il faudrait ajouter un alinéa supplémentaire, formulé comme suit:

¹⁶⁸ Naturellement, le contrôle du prix n'est pas chose aisée lorsque le fabricant ne coopère pas à la procédure. En effet, la caisse et les tribunaux sont amenés à se prononcer sur le prix sans nécessairement disposer d'éléments de comparaison (ce que soit géographique ou avec d'autres traitements). Le risque d'inégalité de traitement ou d'arbitraire ne peut pas être entièrement exclu.

¹⁶⁹ Ce problème renvoie au débat animé sur l'utilité d'une procédure d'AMM propre à la Suisse. Swissmedic a longtemps considéré qu'il ne pouvait simplement reconnaître les AMM délivrés par les agences du médicament européennes ou américaines, en raison de l'absence d'accès aux données étrangères de soumission et de suivi des médicaments. Cependant, on ignore le stade auquel se trouvent les démarches visant à obtenir un tel accès, par exemple dans le cadre des négociations bilatérales. On signalera cependant que le contrat de prestations conclu entre le Département fédéral de l'intérieur et Swissmedic fixe comme objectif prioritaire pour 2008 "la conclusion d'un accord sur l'échange d'informations dans le domaine des produits thérapeutiques avec l'autorité compétente Suisse de l'UE, comme ceux qui ont été contractuellement institutionnalisés avec les autorités d'homologation américaine, canadienne et australienne." Voir également la réponse du Conseil fédéral du 12 mai 2004 à l'interpellation parlementaire 04.3096. Enfin, en novembre 2008, Swissmedic a émis une ordonnance administrative sur l'exécution de l'art. 13 LPTh; celle-ci permet une sorte d'AMM suisse par reconnaissance de l'AMM étrangère.
Cf. articles 32 LPTh et 5 OPMéd.

"En outre, une caisse peut rembourser un médicament qui ne remplit pas les conditions de la lettre c. si cette dépense permet manifestement d'éviter une dépense supérieure à sa charge."

Cette proposition, elle aussi, n'est pas dénuée d'inconvénients. Elle nécessite une analyse au cas par cas, compliquant ainsi le travail administratif des caisses¹⁷¹. Elle aussi réduit l'intérêt d'une société pharmaceutique à obtenir l'autorisation de mise sur le marché et l'inscription dans la liste des spécialités en Suisse. En effet, la société qui investit dans ces procédures risquerait de voir le marché suisse lui échapper en faveur, par exemple, d'un concurrent qui n'a assumé aucune de ces dépenses. Concrètement, pour quoi? Novartis prendrait-elle la peine de faire enregistrer le Lucentis en Suisse si elle savait que les caisses continueraient à rembourser l'Avastin de Roche? Cette inégalité pourrait provoquer la prise de contre-mesures de la part de l'industrie pharmaceutique, notamment sur le plan des investissements de recherche et développement réalisés en Suisse¹⁷².

2.4. Comment faire baisser les prix?

Les deux propositions susmentionnées ne résolvent que partiellement le problème des prix jugés trop élevés des médicaments. Beaucoup d'efforts ont été consentis ces dernières années pour ramener ces prix à un niveau comparable à celui de nos voisins européens. Actuellement, le prix du médicament inscrit sur la liste des spécialités est régulièrement comparé aux prix pratiqués en Allemagne, au Danemark, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas¹⁷³; il est diminué s'il est plus élevé que la moyenne pratiquée dans ces quatre pays. Cette comparaison a lieu à intervalles de trois ans¹⁷⁴ sept ans¹⁷⁵, quinze ans¹⁷⁶ et dix-sept ans¹⁷⁷, après l'admission initiale dans la liste des

¹⁷¹ Le Tribunal fédéral a d'ailleurs toujours rejeté le concept d'un droit à la substitution "en ce sens que l'assurance-maladie devrait se laisser imputer une prestation non obligatoirement à charge de par la loi en lieu et place d'une prestation légale." Cf. arrêt du 10 octobre 2003, K 83/03, affaire "Tizivir".

¹⁷² Il n'existe pas de lien de causalité nécessaire entre ventes en Suisse et investissements de R&D en Suisse. Toutefois, les sociétés récompensent souvent les pays qui leur offrent de bonnes conditions-cadre et y installent leurs activités de recherche. Ainsi, on citera les propos du président de Merck Serono, Elmar Schnee, dans Le Temps du 13 novembre 2008 (p. 21): "Le prix plus élevé des médicaments en Suisse est largement compensé par les impôts payés, les emplois assurés, et les investissements dans la recherche."

¹⁷³ Cf. articles 65 al. 3bis OAMAl et 35 OPAS; point 34 des Instructions de l'OFSP. Un deuxième panier de pays servant à la comparaison géographique est utilisé à titre subsidiaire; il comprend l'Autriche, la France et l'Italie.

¹⁷⁴ Cf. articles 65a OAMAl et 35b OPAS.

¹⁷⁵ Cf. articles 66 OAMAl et 37b OPAS; ce réexamen n'a lieu que si Swissmedic a admis, postérieurement à l'inscription dans la LS et avant cette échéance des sept ans, un élargissement des indications du médicament (possibilités d'utilisation) du médicament. La plupart des médicaments innovants font l'objet d'un élargissement d'indication. Cf. cependant l'arrêt K 148/06 du Tribunal fédéral du 3 avril 2007; également, pour une critique du système actuel, la séance du 5 décembre 2006 au Conseil des Etats sur le postulat d'Eugen David cité à la note 6.

¹⁷⁶ Cf. articles 65b OAMAl et 37 OPAS; point 5 des Instructions de l'OFSP. Si le brevet expire avant le quinzième anniversaire de l'entrée dans la LS, le prix est réexaminé aussitôt.

spécialités. Le Parlement souhaite passer à un réexamen du prix tous les trois ans¹⁷⁸. Cette méthode de comparaison géographique n'est pas parfaite, car le prix des quatre pays pris en compte est généralement supérieur au prix moyen européen. En outre, la comparaison ne repose pas toujours sur des prix étrangers fiables. Enfin, seul le prix-fabriqué est comparé, sans tenir compte de la marge relative à la distribution, laquelle est élevée en Suisse. Cependant, la méthode a le mérite d'être facile à appliquer et le fabricant n'a guère de moyens de s'y opposer, sauf à retirer complètement le médicament de la liste des spécialités.

Il n'empêche que certains correctifs peuvent être suggérés.

Il convient tout d'abord d'accroître la transparence des procédures. Aujourd'hui, le public est uniquement informé de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, du prix et des limitations inscrites dans la liste des spécialités¹⁷⁹. Il n'a aucune idée des motifs qui ont conduit les autorités à admettre le médicament et à accorder le prix requis. S'agissant plus particulièrement du remboursement, le public ignore si l'OFSP a suivi ou s'est, au contraire, écarté des recommandations de la Commission fédérale des médicaments; il ignore si le prix a été fixé en tenant compte de la moyenne de prix dans les quatre pays étrangers de référence ou s'il a fallu utiliser d'autres critères, notamment parce que le médicament en cause n'était pour l'instant pas remboursé dans l'un ou l'autre de ces pays.

A mon avis, la décision de remboursement de l'OFSP devrait être accompagnée de motifs explicatifs, reprenant l'avis de la Commission fédérale des médicaments¹⁸⁰. Le public pourrait ainsi apprécier le prix des médicaments comme le fruit d'une procédure relativement objective¹⁸¹; les bénéfices du nouveau médicament par rapport aux anciens produits seraient mis en valeur; de même, les économies réalisées grâce au nouveau médicament (par exemple, par rapport à une hospitalisation) seraient

¹⁷⁷ Cf. article 65c OAMAl; le prix est réexaminé deux ans après l'expiration du brevet si celle-ci survient avant le quinzième anniversaire de l'entrée dans la LS.

¹⁷⁸ Cf. débats du 13 juin 2007 au Conseil des Etats sur l'objet 04.062 (proposition de la commission pour un nouvel article 52 al.1 quater LAMAl) et débats du 4 décembre 2007 au Conseil national (proposition d'un nouvel article 52a al.4 LAMAl). Cette révision de la LAMAl n'est pas encore entrée en vigueur en raison d'un désaccord entre les deux chambres portant sur un autre point. Cf. 14^{ème} séance du 1^{er} octobre 2008 du Conseil national et 11^{ème} séance du Conseil des Etats du même jour. Voir toutefois la motion 08.3670 de Meinrado Robbioni, conseiller national, du 3 octobre 2008.

¹⁷⁹ Cf. articles 64 et 72 OAMAl et point 25 des Instructions de l'OFSP. En ce sens, voir le postulat (06.3438) du parlementaire Eugen David du 20 septembre 2006, intitulé "Des médicaments trop chers pour le traitement du cancer".

¹⁸⁰ Si l'OFSP s'écarte de la recommandation de la CFM, il devrait être tenu d'officialiser ses raisons. La jurisprudence exige que l'OFSP motive sa décision, mais pas publiquement. Cf. arrêt K 182/00 du 10 juillet 2002.

¹⁸¹ Les avis publics du NICE ont déjà été évoqués. En France, la Commission de la transparence publie ses prises de position sur le service médical rendu par les médicaments examinés. Cf. par ex. celui relatif au Lucentis du (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/064033_lucentis.pdf) ou à l'Avastin (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/avastin_et-5479.pdf).

soulignées. Les prix étrangers (utilisés pour la comparaison géographique) seraient énumérés. Cette transparence, et le contrôle implicite par l'opinion publique qu'elle rend possible, amèneraient peut-être l'industrie à davantage de retenue.

Une seconde recommandation a trait au *droit de recours*. Aujourd'hui, seul le fabricant du médicament en cause a le droit de recourir contre la décision de l'OFSP¹⁸². Le Tribunal fédéral a sous-entendu qu'à certaines conditions, les pharmaciens pourraient recourir si la décision affecte leur marge de distribution¹⁸³. En revanche, il a exclu le recours des caisses-maladie¹⁸⁴. Ainsi, seules les parties intéressées à obtenir le prix le plus élevé peuvent attaquer une décision par laquelle l'OFSP fixe un prix par hypothèse trop bas, mais nul ne peut recourir contre un prix trop élevé. Cette situation est clairement insatisfaisante. A tout le moins santésuisse, l'association faitière des caisses-maladie, devrait pouvoir faire recours. Cette revendication fait d'ailleurs partie du catalogue de celles avancées par santésuisse auprès du Parlement¹⁸⁵.

A terme, le système légal devrait baser le prix des médicaments sur un calcul de l'apport coût/bénéfice¹⁸⁶ (par exemple le coût par année de vie supplémentaire de qualité¹⁸⁷). L'entrée sur le marché d'un nouveau médicament plus efficace ou plus sûr devrait pouvoir conduire à la baisse du prix des autres produits moins efficaces – à l'inverse du système actuel où c'est le nouveau médicament qui reçoit une prime à l'innovation¹⁸⁸.

La recherche de nouveaux médicaments mérite le soutien des assurés et des contribuables par le biais de prix relativement élevés, mais à condition que le mécanisme de fixation de ces prix soit scientifique et transparent. Il n'est pas exclu qu'on conclue, au terme d'une telle analyse, que le Lucentis – et non l'Avastin hors indication – mérite d'être remboursé. Cependant, il est souhaitable que ce choix soit opéré en toute connaissance de cause.

¹⁸² Cf. article 33 de la Loi sur le Tribunal administratif fédéral.

¹⁸³ Cf. K 45/05 du 24 janvier 2007. Cependant, dans un arrêt du 3 septembre 2008 (C-2055/2008), le Tribunal administratif fédéral a exclu le recours de pharmaciens, en tout cas dans l'hypothèse d'une baisse globale des prix de plusieurs médicaments.

¹⁸⁴ Cf. arrêt K 176/00 du 3 mai 2001.

¹⁸⁵ Cf. santésuisse, papier de positionnement, Prix des médicaments (version du 21 août 2007), <http://www.santesuisse.ch/datasheets/files/200708221317570.PDF>. Le surveillant des prix a, pour sa part, proposé que santésuisse soit habilitée à exiger un réexamen du prix en hors des échéances légales. Cf. 20 propositions de la Surveillance des prix, Prix administrés et médicaments.

¹⁸⁶ L'équilibre entre la prévention et le traitement devrait sans doute être réajusté. Il paraît en effet surprenant que les médicaments contre le cancer soient aujourd'hui parmi les plus chers, alors qu'ils ne prolongent la survie que de quelques mois.

¹⁸⁷ En anglais, QALY signifie "*quality-adjusted life year*". Cette mesure permet une comparaison entre traitements de nature totalement différente. Sur les difficultés de mettre en œuvre un "Health Technology Assessment" dans le but de fixer le prix d'un médicament, voir le rapport préliminaire de la Commission européenne, Pharmaceutical Sector Inquiry, p.390-394 (novembre 2008).

¹⁸⁸ Cf. articles 65 al. 4, 67 al. 3 OAMal; articles 34 al. 2 let. d; 36 al. 3 OPAS; point 33 des Instructions de l'OFSP.