

Carole-Anne Baud

L'accès aux médicaments à titre compassionnel



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE DROIT

Schulthess
ÉDITIONS ROMANDES

§ 2022

Sommaire

Liste des abréviations	XI
INTRODUCTION	1
Objet.....	1
Méthode.....	3
PARTIE 1 : FONDEMENTS	5
Titre I : Délimitation du sujet.....	7
Titre II : Historique	21
Titre III : Enjeux.....	34
Titre IV : Participer aux essais cliniques : pas toujours possible, pas toujours souhaité	61
Titre V : Droit d'accès et devoir de fournir des médicaments à titre compassionnel.....	67
PARTIE 2 : POSSIBILITÉS D'ACCÈS COMPASSIONNEL	97
Titre I : Importation par le patient lui-même.....	101
Titre II : Importation par une personne exerçant une profession médicale.....	145
Titre III : Autorisation à durée limitée d'administration de médicaments (ADLA)	230
Titre IV : Autorisation à durée limitée.....	392
RÉSUMÉ DES PROPOSITIONS.....	453
CONCLUSION	459
Bibliographie	461
Annexe I.....	495
Annexe II	521
Table des matières	525

Table des matières

Remerciements	VII
Sommaire.....	IX
Liste des abréviations.....	XI
INTRODUCTION.....	1
Objet.....	1
Méthode.....	3
PARTIE 1 : FONDEMENTS.....	5
Titre I : Délimitation du sujet.....	7
1. L'AMM pour les médicaments.....	7
2. L'accès aux médicaments à titre compassionnel.....	11
2.1. « Accès à titre compassionnel » : un terme, des significations multiples.....	11
2.2. « Accès aux médicaments à titre compassionnel » et notions associées : signification dans cette thèse	14
3. Thèmes non abordés dans cette thèse.....	16
3.1. L'accès aux dispositifs médicaux et aux interventions expérimentales.....	16
3.2. L'accès aux médicaments vétérinaires.....	17
3.3. Les traitements effectués à l'étranger	18
3.4. L'accès aux essais cliniques	18
3.5. L'« <i>off-label use</i> » des médicaments ayant une AMM en Suisse.....	18
3.6. Les ruptures de stock.....	19
3.7. La réglementation des médicaments orphelins.....	20
3.8. Les médicaments « à formules ».....	20
Titre II : Historique	21
1. Historique de la réglementation des médicaments en général.....	21
1.1. Réglementation de la mise sur le marché des médicaments	21
1.2. Réglementation de la recherche sur l'être humain	24
2. Historique de la réglementation de l'accès compassionnel.....	27
2.1. L'épidémie de VIH/SIDA et la formalisation de l'accès compassionnel.....	27
2.2. L'évolution de la réglementation de l'accès compassionnel après la mise sur le marché des trithérapies.....	32
Titre III : Enjeux.....	34

1. Enjeux pour les patients	34
1.1. Bénéfices et risques des traitements	34
1.2. Obtenir l'information sur le médicament	37
1.3. Obtenir l'accord du fabricant et de l'autorité	38
1.4. Financer le médicament	38
2. Enjeux pour les médecins	40
2.1. Être informé et avoir le temps	40
2.2. Ne pas nuire à son patient	41
2.3. Obtenir le consentement libre et éclairé du patient	45
3. Enjeux pour les fabricants de médicaments	46
3.1. Ne pas retarder l'AMM	47
3.2. Limiter les coûts	49
3.3. Préserver la réputation de l'entreprise et du médicament	51
3.4. Collecter des données	53
3.5. Éviter les actions en responsabilité	54
4. Enjeux pour l'État	55
4.1. Protéger les patients	55
4.2. Ne pas retarder la recherche	56
4.3. Ne pas réduire l'incitation à demander une AMM en Suisse	57
4.4. Utiliser les données produites	58
4.5. Contrôler les coûts	59
Titre IV : Participer aux essais cliniques : pas toujours possible, pas toujours souhaité	
.....	61
1. Obtenir l'information sur les essais en cours	61
2. Être au bon endroit au bon moment	62
3. Remplir les critères d'inclusion dans les essais cliniques	63
4. Vouloir participer aux essais cliniques	65
Titre V : Droit d'accès et devoir de fournir des médicaments à titre compassionnel	67
1. Droit d'accès aux médicaments à titre compassionnel	67
1.1. Aux États-Unis : l'affaire Abigail Alliance v. Von Eschenbach	68
1.2. La CourEDH et l'accès aux médicaments non autorisés	71
1.2.1. Faits	71
1.2.2. Interdiction des traitements inhumains ou dégradants (art. 3 CEDH)	73
1.2.2.1. Conclusions de la Cour	73
1.2.2.2. Commentaire	74
1.2.3. Droit au respect de la vie privée (art. 8 CEDH)	75
1.2.3.1. Conclusions de la Cour	75
1.2.3.2. Commentaire	77
1.3. Et en Suisse : quelques pistes de réflexion	80
1.3.1. Droit à la liberté personnelle (art. 10 al. 2 Cst.)	80
1.3.2. Droit d'obtenir de l'aide dans des situations de détresse (art. 12 Cst.)	82
1.3.3. Droit cantonal	84

2. Devoir de fournir des médicaments à titre compassionnel	85
2.1. Aux États-Unis	85
2.2. En Suisse : quelques pistes de réflexion	88
2.2.1. Devoir du fabricant de fournir ses médicaments	88
2.2.2. Devoir du médecin de fournir des médicaments	92
3. En guise de conclusion	94
PARTIE 2 : POSSIBILITÉS D'ACCÈS COMPASSIONNEL	97
Titre I : Importation par le patient lui-même.....	101
1. Médicaments pouvant être importés par des particuliers.....	102
1.1. Médicaments en développement à l'étranger	103
1.2. Médicaments étrangers qui ne sont pas en développement.....	105
1.2.1. Médicaments étrangers pour lesquels il n'existe pas de médicament de substitution autorisé en Suisse	106
1.2.2. Médicaments étrangers pour lesquels il existe un médicament de substitution autorisé en Suisse	107
1.2.2.1. Exemple 1 : Les médicaments contre l'hépatite C	108
1.2.2.2. Exemple 2 : Le Truvada	110
2. Risques de l'importation de médicaments pour les particuliers	113
3. Analyse des conditions pour l'importation de médicaments par des particuliers	115
3.1. Pour consommation personnelle.....	115
3.1.1. Condition.....	115
3.1.2. Sanction.....	115
3.2. Petites quantités	118
3.2.1. Condition.....	118
3.2.2. Sanction.....	120
3.2.3. Proposition	122
3.3. Interdiction d'importer des médicaments contrefaits ou falsifiés	123
3.4. Une obligation de fournir une ordonnance ?	124
3.5. Limitations concernant certains médicaments	125
3.5.1. Médicaments contenant des substances soumises à contrôle	125
3.5.2. Produits dopants	127
3.5.3. Médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés	130
4. Une interdiction de l'importation personnelle par voie postale ou par coursier ?	130
4.1. Arguments avancés en faveur d'une réglementation plus stricte	131
4.2. Arguments pour le maintien de la réglementation actuelle et propositions.....	133
5. Remboursement par l'AOS des médicaments importés par les patients	136
5.1. Principe de territorialité.....	136
5.2. Application de l'article 71c OAMal aux médicaments importés par les patients.....	140
5.2.1. Médicaments en développement à l'étranger	140

5.2.2. Médicaments pour lesquels il n'existe pas de médicaments de substitution autorisés en Suisse.....	141
5.2.3. Médicaments étrangers importés par les patients et pour lesquels un médicament de substitution autorisé existe en Suisse	141
6. Aperçu de la législation concernant l'importation de médicaments par des patients dans l'Union européenne et aux États-Unis	142
Titre II : Importation par une personne exerçant une profession médicale.....	145
1. Importation de médicaments en développement	146
1.1. Procédure et autorité compétente	148
1.1.1. Situation actuelle	148
1.1.2. Analyse critique et propositions.....	150
1.2. Conditions pour l'importation de médicaments par une personne exerçant une profession médicale.....	151
1.2.1. Professionnels concernés	151
1.2.1.1. Situation actuelle.....	151
1.2.1.2. Analyse critique et propositions.....	152
1.2.2. Médicaments concernés.....	154
1.2.2.1. Situation actuelle.....	154
1.2.2.2. Analyse critique et propositions	155
1.2.2.3. Le cas des médicaments contenant des substances soumises à contrôle (stupéfiants et substances psychotropes)	155
1.2.2.4. Le cas des produits dopants	156
1.2.3. Patients concernés	157
1.2.3.1. Situation actuelle.....	157
1.2.3.2. Analyse critique et propositions	158
1.2.4. Absence d'alternative thérapeutique	159
1.2.4.1. Disponibilité économique du médicament suisse.....	160
1.2.4.2. « Off-label use » d'un médicament autorisé en Suisse ou importation de médicament en développement ?	160
1.2.4.3. Forme galénique autorisée en Suisse non adaptée	161
1.2.4.4. Importation de médicaments en développement ou importation de médicaments autorisés à l'étranger.....	161
1.2.4.5. Essais cliniques en Suisse ou importation de médicaments en développement ?.....	161
1.2.4.6. ADLA ou importation de médicaments en développement ?	162
1.3. Facturation et remboursement.....	163
2. Importation de médicaments autorisés à l'étranger.....	165
2.1. Professionnels concernés	165
2.2. Médicaments concernés.....	167
2.2.1. Les médicaments autorisés par des pays équivalents	167
2.2.2. Quelle autorisation à l'étranger ?.....	169
2.2.3. Les médicaments autorisés par des pays non équivalents	170
2.2.4. Médicaments contenant des substances soumises à contrôle	171

2.3. Patients concernés	173
2.4. Absence d'alternative thérapeutique.....	176
2.4.1. Importation pour des raisons économiques	176
2.4.2. « Off-label » en Suisse ou importation ?.....	180
2.4.3. Médicaments à formules ou importation ?	180
2.5. Propriété intellectuelle.....	181
2.6. Facturation et remboursement.....	183
2.6.1. Prise en charge par l'AOS des médicaments prescrits en ambulatoire : principes	183
2.6.2. Prise en charge de médicaments par l'AOS dans des cas particuliers en ambulatoire	185
2.6.2.1. Procédure de décision	187
2.6.2.2. Maladie susceptible d'être mortelle pour l'assuré ou de lui causer des problèmes de santé graves et chroniques.....	190
2.6.2.3. Pas d'alternative thérapeutique efficace autorisée	193
2.6.2.4. Le médicament est autorisé pour l'indication correspondante par un État ayant institué un système équivalent d'AMM reconnu par l'Institut	195
2.6.2.5. Bénéfice élevé escompté (« grosser therapeutischer Nutzen »).....	196
2.6.2.5.1. L'évaluation du bénéfice thérapeutique élevé dans la jurisprudence.....	197
2.6.2.5.2. Les modèles systématiques utilisés par les assureurs	203
2.6.2.6. Prix adéquat	207
2.6.2.6.1. Prix adéquat et évaluation de l'économicité pour l'inscription dans la LS.....	207
2.6.2.6.2. Le prix adéquat dans la jurisprudence	208
2.6.2.6.3. Remboursement partiel	210
2.6.2.6.4. Choix du pays d'importation.....	212
2.6.2.7. Bénéfice élevé et prix adéquat : propositions	212
2.6.2.7.1. Créer une véritable agence « HTA » en Suisse ?.....	212
2.6.2.7.2. Mieux déterminer l'objectif de l'évaluation du bénéfice.....	216
2.6.2.7.3. Utiliser des outils de mesure de l'économicité et en débattre publiquement	218
2.6.2.7.4. Solutions alternatives à la création d'une agence HTA en Suisse.....	220
2.6.2.7.5. Faciliter les négociations entre les assureurs et les fabricants	221
2.6.2.7.6. Application de la LCart	222
2.6.2.7.7. Introduire une base légale pour les « essais thérapeutiques ».....	223
2.6.3. Prise en charge de médicaments par l'assurance-invalidité.....	224
2.6.4. Prise en charge par l'AOS de médicaments prescrits dans le cadre d'un traitement stationnaire.....	227
Titre III : Autorisation à durée limitée d'administration de médicaments (ADLA)	230
1. La distribution limitée de médicaments : présentation.....	231
1.1. L'autorisation pour distribution limitée d'administration de médicaments en Suisse (ADLA).....	231

1.2. L'« expanded access » aux États-Unis	233
1.3. Distribution limitée de médicaments dans l'UE	236
1.3.1. L'« usage compassionnel » selon l'article 83 du règlement (CE) No 726/2004.....	237
1.3.2. La distribution limitée de médicaments selon l'article 5 de la directive 2001/83/CE.....	240
1.3.3. Mise en œuvre des dispositions du droit européen dans les États membres.....	240
1.3.4. Exemple : le système d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France	242
1.4. Propositions pour la Suisse	245
2. Médicaments concernés	248
2.1. Les médicaments pour lesquels des essais cliniques sont en cours	248
2.1.1. Situation en Suisse.....	248
2.1.1.1. Le cas des médicaments contenant des substances soumises à contrôle.....	250
2.1.2. Situation aux USA et dans l'UE.....	251
2.1.3. Propositions pour la Suisse	251
2.2. Les médicaments pour lesquels des essais cliniques <i>ont eu lieu</i>	252
2.2.1. Situation en Suisse.....	252
2.2.2. Situation aux États-Unis et dans l'Union européenne.....	254
2.2.3. Propositions pour la Suisse	255
2.2.3.1. Accès aux médicaments pour lesquels des essais cliniques ont eu lieu pour les patients n'ayant pas pu participer aux essais cliniques	255
2.2.3.2. Accès aux médicaments dont l'AMM a été retirée	255
3. Requérants	257
3.1. Requérants en Suisse.....	257
3.2. Requérants aux États-Unis et dans l'Union européenne.....	258
3.3. Propositions pour la Suisse	262
4. Rapport risque/bénéfice.....	264
4.1. En Suisse	265
4.2. Aux États-Unis.....	268
4.2.1. Gravité de la maladie	269
4.2.2. Nombre de patients concernés	270
4.2.3. Phases de développement	272
4.3. Dans l'Union européenne.....	273
4.4. Propositions pour la Suisse	275
4.4.1. Préciser l'expression « un grand bénéfice thérapeutique peut être escompté ».....	275
4.4.1.1. Lien avec le « bénéfice thérapeutique élevé escompté » utilisé dans le cadre du remboursement exceptionnel	276
4.4.1.2. Lien avec le « grand bénéfice thérapeutique escompté » utilisé dans le cadre de l'autorisation à durée limitée	276

4.4.1.3. Patients non connus au moment de la demande d'ADLA	277
4.4.1.4. Patients connus avant la demande d'ADLA	279
4.4.1.4.1. Patients ayant participé aux essais cliniques	279
4.4.1.4.2. Patients n'ayant pas participé aux essais cliniques	281
4.4.1.5. Critère du nombre de patients concernés	281
4.4.1.6. Critère de la gravité de la maladie	282
4.4.2. Modifier le cadre légal actuel afin d'uniformiser les conditions d'accès aux médicaments en développement hors des essais cliniques, que les médicaments soient importés ou pas	282
5. Absence d'alternative thérapeutique	284
6. ADLA et recherche sur l'être humain	287
6.1. Contrôle par les commissions d'éthique	287
6.1.1. Situation en Suisse	287
6.1.2. Situation aux États-Unis et dans l'Union européenne	288
6.1.3. Propositions pour la Suisse	290
6.2. Mécanismes de protection des essais cliniques	292
6.2.1. Situation en Suisse	293
6.2.2. Situation aux États-Unis et dans l'UE	294
6.2.3. Propositions pour la Suisse	296
6.2.3.1. Préciser les raisons qui empêchent un patient de participer à un essai clinique	296
6.2.3.2. Favoriser la réalisation d'essais cliniques	296
6.2.3.3. Préciser comment utiliser les méthodologies alternatives d'essais cliniques	297
6.3. L'ADLA et les différents types de recherche au sens de la LRH	299
6.3.1. Essais cliniques et ADLA	300
6.3.2. Recherches qui ne sont pas des essais cliniques et ADLA	304
6.3.2.1. Les études observationnelles	305
6.3.2.2. La recherche rétrospective	306
6.4. Conséquences de la délimitation entre ADLA, essais cliniques et recherche	307
6.4.1. Consentement des patients	307
6.4.1.1. Consentement par rapport à l'administration du médicament	308
6.4.1.2. Consentement par rapport à la collecte de données ou de matériel biologique ou à leur réutilisation à des fins de recherche	309
6.4.2. Interdiction de commerce et gratuité	310
6.4.3. Régime de responsabilité	310
6.4.3.1. Responsabilité par rapport à l'administration du médicament	311
6.4.3.2. Responsabilité par rapport à la collecte de données ou de matériel biologique ou à leur réutilisation à des fins de recherche	315
6.4.4. Collecte et utilisation des données	316
6.4.4.1. Situation en Suisse	316
6.4.4.2. Situation aux États-Unis	316
6.4.4.3. Situation dans l'Union européenne	318

6.4.4.4. Propositions pour la Suisse.....	319
6.5. Le débat autour de la notion d'« essais thérapeutiques » dans le cadre de l'élaboration de la LRH.....	320
6.5.1. Des associations de patients réclament l'inclusion des essais thérapeutiques dans le champ d'application de la LRH.....	321
6.5.2. Les directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM).....	323
6.5.3. Le rapport du Conseil fédéral.....	324
6.5.4. Propositions.....	325
7. Pharmacovigilance.....	327
7.1. Pharmacovigilance en Suisse.....	327
7.2. Pharmacovigilance aux États-Unis et dans l'UE.....	328
7.3. Propositions pour la Suisse.....	331
8. Délais, durée de l'autorisation et révocation.....	333
8.1. Délai pour que l'autorité rende une décision.....	333
8.2. Durée de l'autorisation et révocation.....	334
9. Allocation en cas de stocks limités.....	338
9.1. Contexte des décisions d'allocation.....	338
9.2. Exemple aux États-Unis : le projet pilote CompAC.....	341
9.3. Critères et méthodes d'allocation en Suisse.....	345
9.3.1. Allocation et principe de non-discrimination.....	346
9.3.2. Les critères interdits par le droit pénal.....	347
9.3.3. Les critères suspects au regard du principe de non-discrimination.....	348
9.3.3.1. L'âge.....	348
9.3.3.2. Le comportement à risque.....	350
9.3.3.3. La charge de famille et le critère des personnes dépendantes.....	350
9.3.3.4. La capacité de travail et l'appartenance à groupe social ou professionnel.....	350
9.3.3.5. La capacité financière.....	352
9.3.4. Les critères en principe non suspects.....	353
9.3.4.1. La qualité de vie.....	353
9.3.4.2. Les listes d'attente.....	354
9.3.5. Les critères non suspects que nous estimons préférables.....	354
9.3.5.1. Les critères médicaux.....	355
9.3.5.2. Le tirage au sort.....	357
9.3.5.3. L'absence d'alternative thérapeutique et de possibilité de participer à un essai clinique.....	357
9.4. Propositions pour la Suisse.....	359
10. Facturation et remboursement.....	361
10.1. Médicaments fournis gratuitement : publicité, intégrité et concurrence déloyale.....	361
10.2. Médicaments facturés.....	363
10.2.1. Situation en Suisse.....	363
10.2.2. Situation aux États-Unis et dans l'Union européenne.....	364

10.2.3. Propositions pour la Suisse.....	365
10.3. Financement par le patient lui-même	367
10.3.1. Situation en Suisse	367
10.3.2. Situation aux États-Unis.....	367
10.3.3. Propositions pour la Suisse.....	368
10.4. Remboursement par l'assurance-maladie	370
10.4.1. Situation en Suisse	370
10.4.2. Situation aux États-Unis et en France.....	373
10.4.3. Propositions pour la Suisse.....	375
11. Loi « right to try » aux États-Unis	379
11.1. Conditions de la loi « right to try » fédérale.....	381
11.1.1. Patients concernés.....	381
11.1.2. Médicaments concernés	382
11.1.3. Utilisation des données issues des traitements.....	383
11.1.4. Exemption de responsabilité	384
11.1.5. Pas d'obligation positive de fournir le médicament	384
11.1.6. Facturation	385
11.2. Analyse critique	385
11.2.1. Alléger une procédure trop compliquée ?	385
11.2.2. Réduire les craintes des fabricants ?	386
11.2.3. Des risques pour les patients ?	387
11.2.4. Objectif : affaiblir la FDA	389
11.2.5. Loi « right to try » en Suisse?.....	390
Titre IV : Autorisation à durée limitée.....	392
1. Mise sur le marché à durée limitée : présentation.....	392
1.1. L'autorisation à durée limitée en Suisse.....	392
1.2. L'AMM conditionnelle dans l'Union européenne	398
2. Médicaments concernés	400
2.1. Situation réglementaire des médicaments concernés par l'autorisation à durée limitée.....	400
2.1.1. Médicaments en développement	400
2.1.1.1. Situation en Suisse.....	400
2.1.1.2. Situation dans l'Union européenne	401
2.1.1.3. Analyse et proposition pour la Suisse.....	402
2.1.2. Médicaments ayant une AMM ordinaire à l'étranger	405
2.1.2.1. AMM ordinaire dans un pays équivalent	405
2.1.2.2. AMM ordinaire dans un pays non équivalent	405
2.1.2.3. Propositions pour la Suisse	406
2.1.3. Médicaments dont le développement a été abandonné ou qui ont été retirés du marché	408
2.2. Types de maladies visées.....	408
2.2.1. Situation en Suisse.....	408
2.2.2. Situation dans l'UE.....	410

2.2.2.1. Maladies invalidantes graves ou maladies potentiellement mortelles ..	410
2.2.2.2. Situations d'urgence	411
2.2.2.3. Maladies orphelines	412
2.2.3. Propositions pour la Suisse	412
2.2.3.1. Maladies mortelles et invalidantes	412
2.2.3.2. Maladies qui ne permettent pas d'attendre l'octroi d'une AMM ordinaire.....	414
2.2.3.3. Situations d'urgence	415
2.2.3.4. Maladies orphelines.....	416
3. Absence d'alternative thérapeutique	418
3.1. Situation en Suisse.....	418
3.2. Situation dans l'Union européenne.....	419
3.3. Propositions pour la Suisse	420
3.3.1. Lorsque qu'il existe un médicament en Suisse, mais que ce dernier n'est pas satisfaisant	420
3.3.2. Disponibilité économique	421
4. Rapport bénéfice/risque	423
4.1. Evaluation du profil bénéfice/risque	423
4.1.1. Situation en Suisse.....	423
4.1.1.1. Niveau de sécurité minimal.....	423
4.1.1.2. Grand bénéfice escompté	424
4.1.2. Situation dans l'UE.....	426
4.1.3. Propositions pour la Suisse	428
4.1.3.1. Uniformiser la terminologie	428
4.1.3.2. Force de l'évidence requise.....	428
4.2. Poursuite des essais cliniques post-autorisation	431
4.2.1. Situation en Suisse.....	431
4.2.2. Dans l'UE.....	432
4.2.3. Propositions pour la Suisse	433
5. Remboursement.....	435
5.1. Admission dans la liste des spécialités (LS).....	435
5.2. Remboursement exceptionnel selon les articles 71a ou 71b OAMal	439
5.3. Cas particulier du remboursement des vaccins contre le covid-19	441
5.4. Remboursement en stationnaire.....	442
6. Le projet pilote d'AMM fractionnée dans l'UE et les risques d'une flexibilisation accrue des AMM	444
6.1. Le projet d'AMM fractionnée dans l'UE	444
6.2. Les risques d'une flexibilisation accrue des procédures d'AMM	447
6.2.1. Une définition du besoin lacunaire	447
6.2.2. Manque de surveillance des conséquences.....	448
6.2.3. Risques pour la santé publique et risque de perte de confiance	448
6.2.4. « Real world data ».....	450
6.2.5. Coûts élevés.....	452

RÉSUMÉ DES PROPOSITIONS	453
Titre I : Importation par le patient lui-même	453
Titre II : Importation par une personne exerçant une profession médicale	453
Titre III : Autorisation à durée limitée d'administration de médicaments	454
Titre IV : Autorisation à durée limitée	457
CONCLUSION	459
Bibliographie	461
Annexe I	495
Annexe II	521
Table des matières	525