

Rapport de l'Office fédéral de la santé publique et de Swissmedic en date du 26 mars 2024 à l'attention de la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique (CSSS) – séance du 11 avril 2024

Iv. pa. 19.508 (Proposition N002): « Modification des bases légales pour permettre à Swissmedic de pouvoir enregistrer des dosages et conditionnements de médicaments, même si la demande ne provient pas du fabricant »

1 Executive summary

La **clarification de la pertinence** a révélé que l'exemple du médicament VELCADE® **n'est pas un cas isolé**. Dans le cas précis de ce médicament toutefois, le gaspillage a été considérablement réduit grâce à l'utilisation multiple des ampoules ou des flacons entamés, dans la pratique usuelle, ainsi qu'à la disponibilité de génériques à plus longue durée de conservation. Malheureusement, l'administration n'est pas en mesure d'estimer précisément le volume total des médicaments concernés par ce gaspillage ni les coûts supplémentaires qui en résultent. Selon les données de 2023 recueillies dans le cadre de l'évaluation de l'adéquation et de l'économicité, dans environ 26 % des demandes examinées (38 sur 145), l'**OFSP** n'a pu prendre en compte que partiellement le gaspillage lors de la fixation des prix. Enfin, dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, ce n'est que dans des cas extrêmement rares (environ 1 à 2 cas en 10 ans) que **Swissmedic** exige des requérants qu'ils adaptent les tailles d'emballage et des dosages pour des raisons de sécurité, afin d'être conformes aux schémas thérapeutiques usuels.

La **clarification des bases légales** montre que la responsabilité de l'exécution du remboursement des médicaments incombe exclusivement à l'OFSP, conformément à une base juridique autonome. Ainsi, l'OFSP détient les compétences et les ressources requises pour inscrire les médicaments sur la liste des spécialités (LS) et réglementer les dosages ainsi que les emballages pour qu'ils répondent aux critères d'adéquation et d'économicité. Dans ce contexte, un transfert des compétences actuellement détenues par l'OFSP (remboursement dans le cadre de l'assurance-maladie) à Swissmedic (homologation de produits thérapeutiques) dans le domaine du contrôle de l'adéquation et de l'économicité tel qu'il est prévu dans la LAMal, serait considéré comme **contraire au système** et nécessiterait d'importantes modifications législatives. Étant donné que l'OFSP a le pouvoir d'exiger des tailles d'emballage et des dosages appropriés dans le cadre de l'évaluation de l'adéquation et qu'il peut également sanctionner les entreprises pharmaceutiques qui vendent des emballages trop grands lors de l'évaluation de l'économicité, l'administration estime qu'aucune modification législative n'est nécessaire.

Sur la base des clarifications effectuées, **l'administration recommande à la commission** de mettre en œuvre des mesures concrètes et efficaces dans l'ordonnance sur l'assurance-maladie (OAMal). Cela permettrait à l'OFSP de tenir pleinement compte du gaspillage lors de la fixation des prix si les dosages et les tailles d'emballage ne sont pas appropriés. En parallèle, l'administration propose que la demande de la proposition N001, visant à permettre à des tiers de soumettre des propositions et des commentaires, soit prise en considération. Enfin, la proposition N003 demandant de réexaminer l'utilisation hors étiquette ou « off-label » économique des médicaments pourrait également être étudiée.

En résumé, l'objectif de l'initiative peut être atteint de façon optimale en adaptant la législation sur l'assurance-maladie. Selon l'administration, modifier les compétences légales actuelles de l'OFSP ou de Swissmedic serait contraire au système et ne permettrait pas d'atteindre l'objectif visé.

2 Mandat et contexte

Lors de sa réunion du 16 novembre 2023, la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique (CSSS) a demandé à l'administration, en lien avec l'iv. pa. 19.508 de clarifier la pertinence et les bases légales.

3 Réponses de Swissmedic et l'OFSP aux questions posées

3.1 Pertinence

Médicament VELCADE®

La demande du Parlement a été motivée par le gaspillage potentiel du médicament VELCADE®. C'est pourquoi nous commençons par prendre position sur la situation actuelle du médicament VELCADE® comme suit :

Le flacon de 3,5 mg de VELCADE® a été ajouté à la liste des spécialités le 1^{er} juillet 2005. Il est important de noter qu'en 2005, le flacon de 3,5 mg était la seule taille d'emballage disponible sur le marché, y compris à l'étranger. Si la Suisse est le seul pays à exiger une taille adaptée, il est difficile pour le titulaire de l'autorisation de modifier son processus de fabrication ou d'emballage uniquement pour le marché helvétique. Lors de l'inscription de VELCADE® sur la LS en 2005, aucune comparaison thérapeutique n'était disponible afin de prendre en compte le gaspillage dans la fixation du prix. Par conséquent, le prix a été établi en se basant sur une comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE), sans pouvoir tenir compte du gaspillage. En effet, la CPE est calculée en se basant exclusivement sur la moyenne des prix de fabrication du même médicament dans neuf pays de référence (DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, FR, AT).

Le 1^{er} février 2010, le flacon de 1 mg de VELCADE® a été ajouté à la LS. Cette modification a permis d'améliorer le dosage et de réduire le gaspillage lors de l'administration par voie intraveineuse (i.v.). Plus tard (après avoir été autorisé dans ce contexte par Swissmedic en 2013), le flacon de 3,5 mg a également pu être utilisé pour l'administration par voie sous-cutanée (s.c.), mieux tolérée.

Désormais, VELCADE® 3,5 mg peut être administré soit par voie intraveineuse (1 mg/ml) soit par voie sous-cutanée (2,5 mg/ml), tandis que le VELCADE® 1 mg lyophilisat (pour préparation d'une solution injectable) est exclusivement autorisé pour l'administration par voie intraveineuse. Cependant, il convient de noter qu'en cas d'utilisation sous-cutanée de VELCADE®, l'emballage proposé (3,5 mg, 1 flacon) est généralement trop grand : la dose recommandée est de 1,3 mg/m² de surface corporelle. Pour une surface corporelle moyenne de 1,79 m², 2,33 mg de médicament sont nécessaires, ce qui entraîne une perte moyenne de 1,17 mg de produit (soit 33 % de l'ampoule/flacon). La solution ne contient aucun agent conservateur et doit donc être utilisée immédiatement après sa préparation, conformément aux exigences microbiologiques et aux indications autorisées dans l'information professionnelle. Si nécessaire, elle peut être conservée à température ambiante (15-25 °C) pendant un maximum de 8 heures avant l'administration. Bien que l'utilisation multiple ne soit pas mentionnée dans les indications autorisées dans l'information professionnelle, il s'agit d'une pratique courante selon les retours des pharmacies d'hôpitaux (voir paragraphe suivant). Il est important de souligner que l'utilisation d'un flacon de 1 mg entraînerait un gaspillage moindre du produit (0,67 mg contre 1,17 mg) pour la surface corporelle moyenne mentionnée ci-dessus, mais ne permettrait pas de réduire les coûts du traitement, puisque l'utilisation de 3 flacons de 1 mg est plus onéreuse que celle d'un flacon de 3,5 mg.

L'OFSP a pris contact avec des pharmacies d'hôpitaux pour discuter de la durée de conservation et de la reconstitution¹ des médicaments. Dans la pratique clinique, outre les informations fournies dans l'information professionnelle, des considérations spécifiques sur la stabilité physique et chimique sont prises en compte. Les hôpitaux ont adopté une durée de conservation de 21 jours à 4 °C pour le médicament VELCADE®. Cette pratique implique une utilisation « off-label » (= utilisation en dehors des prescriptions énoncées dans l'information professionnelle) et relève de la responsabilité des hôpitaux en termes de responsabilité civile. Cependant, cette approche semble efficace pour limiter au minimum le gaspillage et les déchets médicaux liés au médicament VELCADE®. Il est à noter que cette pratique peut varier selon le lieu de l'administration (hôpital, cabinet médical).

La plupart des informations professionnelles mentionnent que les médicaments administrés par voie parentérale peuvent être conservés plus longtemps si les conditions de conservation physico-chimique sont respectées, notamment s'ils sont préparés ou reconstitués dans des conditions aseptiques². Ainsi, les hôpitaux peuvent réutiliser la plupart des emballages entamés de médicaments oncologiques pour des traitements ultérieurs ou même pour un autre patient. Malgré la possibilité de prolonger la durée de conservation dans le respect des conditions d'asepsie, la réutilisation de médicaments administrés par voie parentérale reste une pratique « off-label » et relève donc de la responsabilité de l'utilisateur.

Le 1^{er} février 2020, le premier générique de VELCADE® a été ajouté à la liste des spécialités. À ce jour, quatre génériques sont disponibles sur le marché. La part de marché de VELCADE® a considérablement diminué ces dernières années. Alors qu'elle représentait environ 49 % en 2021, elle est tombée à 22 % en 2023 (source : IQVIA février 2024). L'introduction des génériques dans la LS a également entraîné une baisse du prix de VELCADE®.

Grâce à une durée de conservation plus longue pour certains génériques (BORTEZOMIB liquide SPIRIG HC®, BORTEZOMIB SANDOZ®, BORTEZOMIB ZENTIVA®), le problème du gaspillage élevé a été réduit, car les génériques sont nettement plus stables sur le plan physique et chimique (jusqu'à 28 jours à 2-8 °C, selon les informations professionnelles). Les différences de durée de conservation après préparation s'expliquent par les dates d'autorisation différentes entre le médicament original VELCADE® et ses génériques. Auparavant, les entreprises ne fournissaient pas de données de stabilité à long terme pour les médicaments devant être utilisés immédiatement après leur préparation. Par conséquent, les renseignements à ce sujet étaient moins nombreux dans les informations professionnelles.

Question de la proposition N002 : *Les faits décrits au sujet du médicament « Velcade » (cf. développement de l'iv. pa. 19.508) constituent-ils un cas isolé ou l'administration (OFSP et Swissmedic) a-t-elle connaissance de faits similaires et, si oui, dans quelle proportion (nombre de médicaments concernés ; médicaments jetés et coûts qui en résultent) ?*

Réponse de l'OFSP : Non, il ne s'agit pas d'un cas isolé. Les médicaments oncologiques à injecter ou à perfuser par voie parentérale, ainsi que d'autres médicaments, sont souvent dosés en fonction de la surface corporelle, du poids corporel ou de l'ASC (aire sous la courbe) du patient ; dans ces cas-là, il est généralement impossible de proposer une taille d'emballage ou un dosage adapté à chaque patient. Cependant, les titulaires d'autorisation proposent généralement plusieurs tailles d'emballage ou dosages pour limiter le gaspillage dans les schémas thérapeutiques courants.

¹ Préparation d'un médicament autorisé et prêt à l'emploi, conformément aux instructions spécifiques fournies dans la documentation professionnelle, en vue de son administration à un patient par une personne habilitée à le faire. (Ph. Helv. 12 – 2022 152)

² Voir EMA « Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use after First Opening or Following Reconstitution »)

En plus d'une taille d'emballage appropriée, comme mentionné ci-dessus, la durée de conservation et la reconstitution ont également un impact sur le gaspillage éventuel ou la production de déchets médicaux. Ceci s'applique à tous les médicaments administrés par voie parentérale. Le gaspillage est plus susceptible de se produire lors d'une utilisation dans le secteur ambulatoire par des oncologues en cabinet privé, qui ne disposent pas d'une production centralisée de cytostatiques. Cependant, ce gaspillage n'est pas limité à l'oncologie, mais concerne également d'autres indications pour lesquelles des médicaments très coûteux sont administrés par voie injectable, notamment ILARIS® (pour les maladies inflammatoires rares), GIVLAARI® (pour la porphyrie hépatique aiguë) ou HEMLIBRA® (pour l'hémophilie A).

En raison des recommandations de dosage susmentionnées et des différentes pratiques de réutilisation des ampoules/flacons entamés, l'administration n'est pas en mesure de quantifier précisément l'étendue des médicaments concernés, de la production de déchets médicaux qui en résulte et des coûts associés pour l'ensemble des médicaments.

3.1.1 Swissmedic

Question de la proposition N002 : *Combien de fois Swissmedic a-t-il demandé d'adapter les dosages ou les tailles d'emballage pour des raisons de sécurité après l'attribution de l'autorisation ?*

Réponse de Swissmedic : Swissmedic n'a pas connaissance d'un cas où une adaptation des dosages ou des tailles d'emballage aurait été nécessaire pour des raisons de sécurité après l'autorisation du médicament. Cependant, on ne peut exclure que des effets secondaires indésirables qui n'avaient pas été observés ou détectés lors des études cliniques initiales puissent apparaître pour la première fois dans la pratique clinique – en conditions réelles –, seulement après l'attribution de l'autorisation. Dans un tel cas, il est nécessaire d'adapter rétroactivement les dosages ou les tailles d'emballage. Si Swissmedic est informé de tels signaux de sécurité, il prend contact avec le titulaire de l'autorisation, exige les ajustements nécessaires et, selon la gravité du risque de sécurité identifié, informe directement les professionnels de la santé via une communication directe (DHPC). Toutefois, aucune situation de ce genre ne s'est produite au cours des cinq dernières années.

Question de la proposition N002 : *Combien de fois Swissmedic s'est-il aperçu, lors de la vérification de la sécurité, qu'une autorisation était demandée pour un médicament/une indication dont le dosage ou la taille de l'emballage n'était pas approprié (ou à l'inverse qu'aucune autorisation n'était demandée pour un médicament/une indication dont le dosage ou la taille de l'emballage était approprié) ? Comment Swissmedic a-t-il procédé dans ces cas ?*

Réponse de Swissmedic : En règle générale, les requérants demandent une autorisation pour des tailles d'emballage et des dosages conformes aux schémas thérapeutiques indiqués. De plus, les tailles d'emballage et les dosages correspondent presque toujours à ceux qui sont autorisés à l'étranger. Il convient toutefois de noter que Swissmedic ne peut pas garantir que toutes les tailles d'emballage et les dosages autorisés sont effectivement disponibles sur le marché suisse à tout moment.

Dans de rares cas (environ 1 à 2 cas sur 10 ans), les tailles d'emballage ou les dosages soumis à l'autorisation doivent être adaptés aux schémas thérapeutiques pour des raisons de sécurité. Swissmedic demande alors aux requérants de le faire dans le cadre de la « List of Questions ». En général, Swissmedic exige des tailles d'emballage ou des dosages inférieurs à ceux soumis par les requérants. Si ces derniers ne satisfont pas cette exigence, Swissmedic peut refuser l'autorisation. Jusqu'à présent, il n'a jamais été nécessaire de refuser une autorisation pour des raisons liées à la taille de l'emballage ou au dosage ; les requérants se conforment généralement aux demandes de Swissmedic.

Voici un exemple concret concernant un médicament contenant [REDACTED] : le requérant a soumis deux dosages différents dans sa demande initiale d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des rides du visage – une première dose de 50 unités DL₅₀³ de [REDACTED] et une deuxième dose de 100 unités DL₅₀. Swissmedic a rejeté le dosage le plus élevé de 100 unités DL₅₀ car il contenait plus de trois fois la dose maximale recommandée. Ce dosage de 100 unités DL₅₀ ne correspondait donc pas au schéma thérapeutique classique et présentait un risque inacceptable pour la sécurité. Le requérant a répondu à la demande de Swissmedic en retirant sa demande d'autorisation pour le dosage le plus élevé de 100 unités DL₅₀. Le dosage plus faible de 50 unités DL₅₀ a ensuite été approuvé par Swissmedic.

3.1.2 OFSP

Question de la proposition N002 : *Au cours des 5 dernières années, combien de demandes ou d'indications en vue d'une vérification l'OFSP a-t-il reçues concernant des manques en termes d'économie et d'adéquation ? Combien de fois l'OFSP a-t-il fixé un prix inférieur en raison du rejet (emballage ou dosage trop grand) ?*

Réponse de l'OFSP : Pour les médicaments parentéraux dont le dosage est basé sur le poids corporel, la surface corporelle ou l'ASC (aire sous la courbe), il est souvent impossible de proposer une forme galénique précise. Ceci entraîne du gaspillage qui doit être pris en compte dans la comparaison thérapeutique (CT), c'est-à-dire la comparaison avec d'autres médicaments destinés au traitement de la même maladie. Dans ce contexte, seuls les ampoules ou flacons entiers sont pris en considération. Des exceptions peuvent être faites si l'information professionnelle indique que les ampoules ou les flacons entamés peuvent être conservés ou reconstitués pendant une période suffisamment longue. Dans de tels cas, on suppose, dans le cadre de la CT, que les ampoules ou flacons entamés peuvent être réutilisés pour le traitement ultérieur du même patient ou pour un nouveau traitement (p. ex. lors du cycle suivant). Le gaspillage est donc toujours pris en compte lors de la fixation et du contrôle des prix pour les ajouts, les modifications/extensions de la limitation, les nouvelles admissions après une limitation ainsi que lors du réexamen des conditions d'admission tous les trois ans, tant qu'il est possible d'effectuer une CT. Cependant, cela ne s'applique pas lorsque la fixation des prix se base uniquement sur une comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE). Dans ce cas, l'OFSP n'a pas la possibilité de tenir compte du gaspillage.

La prise en considération des ampoules/flacons entiers dans la CT a pour résultat de réduire les prix pour les entreprises pharmaceutiques qui ne proposent pas de tailles d'emballage appropriées dans cette comparaison. Le prix économique est calculé comme la moyenne arithmétique entre la CPE et la CT, sachant que le gaspillage ne peut être pris en compte dans la CPE, comme mentionné précédemment. Ainsi, le gaspillage n'intervient que dans l'un des deux critères de fixation des prix, et donc seulement pour moitié.

En 2023, sur les 145 demandes soumises à la CFM (nouvelles admissions, modifications/extensions de limitations), environ 80 % ont fait l'objet d'une CT. Pour les 20 % restants où aucune CT n'a pu être réalisée, principalement en raison du manque d'alternatives thérapeutiques, le prix a été calculé sur la base d'une CPE (avec ou sans modèle de prix⁴).

³ Une unité correspond à la dose létale moyenne (DL₅₀) après injection intrapéritonéale de la solution reconstituée à des souris dans des conditions définies.

⁴ Les modèles de prix sont des conventions transparentes, semi-transparentes ou non transparentes entre l'industrie pharmaceutique et les autorités, les régions, les hôpitaux ou les assurances-maladie, qui règlent les modalités de l'économie. Cela signifie qu'il existe « derrière » les prix officiels, publiés dans la liste des spécialités, des modèles de prix qui prennent la forme de restitutions sur le prix publié, de rémunération à la performance ou de limitations de volume.

Sur ces 145 demandes traitées en 2023, 34 % (49 sur 145) concernaient des médicaments administrés par voie parentérale dosés selon le poids corporel, la surface corporelle ou l'ASC (seringues/stylos prêts à l'emploi exclus). Parmi ces médicaments parentéraux, 78 % (38 sur 49) ont été soumis à une CT selon les critères susmentionnés, prenant ainsi en compte le gaspillage. Dans certains cas, des mesures supplémentaires ont été prises, telles que

- le remboursement par emballage basé sur une pondération des interruptions de traitement et du nombre total de cycles de traitement, ou
- la pondération des différents dosages en fonction du poids corporel, ainsi que
- des modèles de prix limitant le remboursement à un nombre maximal d'emballages.

Pour les 22 % restants, où aucune CT n'a pu être réalisée, les prix ont été fixés uniquement en se basant sur la CPE. Dans certains cas, des modèles de prix supplémentaires ont été mis en œuvre lorsque la CPE n'était pas pertinente en raison de prix non remboursés à l'étranger.

L'administration considère que les conditions susmentionnées peuvent être appliquées rétrospectivement aux années 2019 à 2022.

Question de la proposition N002 : *Sur la base de l'exemple concret de « Velcade », l'administration peut-elle présenter la baisse de prix ?*

Réponse de l'OFSP : Malheureusement, non. Les nouvelles règles de la CT avec prise en compte du gaspillage n'ont été introduites qu'en 2020. De plus, comme mentionné précédemment, VELCADE® a été initialement admis dans la LS uniquement sur la base d'une CPE. L'évaluation de l'économicité de VELCADE® a été effectuée pour la dernière fois en 2023 lors de la révision triennale, conformément aux règles de l'OFSP actuellement en vigueur ; lors de celle-ci, le gaspillage a été calculé dans la CT en prenant en considération les ampoules/flacons entiers.

L'art. 33, al. 1, de l'ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie (ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS ; RS 832.112.31) stipule que la valeur thérapeutique d'un médicament quant à ses effets et à sa composition est examinée du point de vue clinico-pharmacologique et galénique ; l'examen porte également sur les effets secondaires et le danger d'un usage abusif. Pour juger de l'adéquation d'un médicament, l'OFSP prend toujours en compte, entre autres critères, les dosages/tailles d'emballages proposés (ces derniers doivent correspondre à la posologie figurant dans l'information professionnelle) ainsi que les aspects de sécurité concernant les emballages entamés.

Si le critère d'adéquation n'est pas rempli en raison de l'absence d'une ou de plusieurs tailles d'emballage, l'OFSP peut refuser l'admission dans la LS ou la soumettre à des conditions et des charges, et exiger ainsi une taille d'emballage appropriée. En moyenne, l'OFSP demande trois à quatre fois par an à un titulaire d'autorisation de proposer un dosage ou une taille d'emballage supplémentaire dans un délai fixé. Cependant, il convient de noter que de telles exigences ne sont généralement possibles que si ce dosage ou cette taille d'emballage est déjà disponible sur le marché dans un autre pays. Si la Suisse est le seul pays à exiger une taille adaptée, il est difficile pour le titulaire de l'autorisation de modifier son processus de fabrication ou d'emballage uniquement pour le marché helvétique. Les expériences faites jusqu'à présent montrent que les titulaires d'autorisation répondent généralement à cette exigence. Si ce n'est pas le cas, l'OFSP peut prendre en compte cet aspect dans l'évaluation de l'économicité (comme décrit ci-dessus) ou retirer le produit de la LS. Cependant, cette dernière mesure n'est pas souhaitable.

L'OFSP a déjà formulé des exigences dans les situations suivantes :

- En raison du taux d'abandon élevé en début de traitement, l'OFSP a demandé des tailles d'emballage plus petites pour tenir compte de ce contexte.
- Les indications de dosage conformes à l'information professionnelle (par exemple, la fourchette du dosage, la titration au début du traitement) ne pouvaient pas être satisfaites. L'OFSP a alors exigé des dosages supplémentaires.
- Selon le tableau clinique (traitement à long terme ou traitement de courte durée), des conditionnements plus grands ou plus petits ont été requis.
- En présence d'alternatives thérapeutiques existantes couvrant une période de traitement plus longue, des tailles d'emballage plus grandes ont aussi été demandées pour les nouveaux médicaments.
- Des emballages de plus petite taille ont été requis afin de réduire au minimum le gaspillage dans la pratique clinique.

Exemple d'économies réalisées en exigeant une nouvelle taille d'emballage plus grande : ZEBINIX® est utilisé pour traiter l'épilepsie. Au moment de son inscription sur la liste des spécialités (LS), il était disponible en emballages de 200 mg, 60 comprimés, et de 800 mg, 30 comprimés. Étant donné qu'il s'agit d'un traitement à long terme, une taille d'emballage plus grande de comprimés de 800 mg a été introduite ultérieurement.

	Prix public [francs]	Dosage [mg]	CTJ ^a [francs] à la charge de l'AOS	Économie [%]
800 mg, 30 pièces	106,25	800 mg/jour	3,54	
800 mg, 90 pièces	234,54	800 mg/jour	2,61	-26,27 %

^a CTJ = coûts de traitement journalier

Exemple d'économies réalisées en exigeant une taille d'emballage plus petite :

En raison du taux élevé d'abandon pendant l'étude, une taille d'emballage plus petite de 14 comprimés de LAITEA®, un médicament pour traiter l'anxiété et l'agitation, a été introduite ultérieurement pour réduire le gaspillage lorsque le traitement est interrompu en raison d'intolérance. Les effets indésirables surviennent le plus souvent au cours des deux premières semaines. Pour un emballage de 28 comprimés, cela représente un gaspillage de 14 comprimés, soit 50 % de l'emballage.

3.2 Clarification des bases légales :

3.2.1 Clarification des bases légales par Swissmedic

Question de la proposition N002 : *À l'heure actuelle, Swissmedic ne dispose d'aucune base légale lui permettant d'obliger les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché à déposer une demande d'autorisation lorsque le caractère économique ou l'adéquation ne sont pas garantis. Quelle base légale faudrait-il créer et qui doit pouvoir commander l'examen du point de vue de l'administration ? À supposer que des emballages ou des dosages du titulaire d'une autorisation différant de ceux admis en Suisse soient autorisés à l'étranger, comment peut-on donner plus facilement accès à ces produits en Suisse et simplifier leur remboursement ? Quels problèmes ou risques découleraient de ces changements de pratique ?*

Réponse de Swissmedic : Le secteur de la santé est un domaine fortement régulé, tant au niveau des cantons que de la Confédération. Dans le domaine particulier des produits thérapeutiques (médicaments et produits médicaux), cette régulation est justifiée par les connaissances spécialisées requises, les risques élevés pour la santé publique, l'impact économique ainsi que le financement. L'approvisionnement en produits thérapeutiques est assuré par les entreprises du secteur pharmaceutique et médical. Le cadre réglementaire qui régit cette activité et les possibilités de configuration des entreprises reposent sur le principe de liberté économique (art. 27 de la Constitution fédérale, Cst.). L'effet concret de ce cadre est que les entreprises qui commercialisent les médicaments doivent endosser une responsabilité globale définie par la loi et se conformer notamment à un certain nombre d'obligations réglementaires (entre autres de surveillance du marché), ou assumer les risques en matière de responsabilité (notamment conformément à la loi sur la sécurité des produits). De ce fait, et pour ainsi dire de façon corollaire, elles sont également libres de retirer à tout moment des médicaments du marché, en fonction de leur propre planification. Sur le plan juridique, il apparaît qu'une gestion étatique de l'approvisionnement en médicaments à l'échelle nationale est limitée déjà au niveau de la Constitution fédérale⁵ qui prévoit seulement quelques domaines dans lesquels la Confédération peut intervenir dans des situations exceptionnelles. Il n'existe pas de base constitutionnelle accordant à l'OFSP ou à Swissmedic un mandat explicite ou implicite d'approvisionnement dans le domaine des médicaments. En conclusion, dans la situation juridique actuelle, les entreprises pharmaceutiques ont toute liberté de décider si elles souhaitent ou non approvisionner le marché suisse. De ce fait, les autorités de surveillance des médicaments telles que l'OFSP et Swissmedic ne disposent fondamentalement d'aucun instrument de sanction pour obliger les titulaires d'autorisation à maintenir un médicament sur le marché ou le commercialiser.

Étant donné que les présentes interventions politiques visent à réduire les coûts des médicaments (remboursement) sans mettre en péril l'approvisionnement, le cadre constitutionnel susmentionné – qui limite cette intention – constitue un facteur important. En effet c'est également de ce principe que découlent les missions des autorités de surveillance, l'OFSP et Swissmedic, telles qu'elles sont définies dans les lois correspondantes. En tenant compte des différentes bases constitutionnelles⁶, le législateur a décidé d'attribuer aux deux autorités de surveillance deux domaines d'examen et d'exécution différents, avec leurs propres procédures nécessitant des connaissances spécialisées, dans des lois distinctes.

Dominée par des considérations économiques, la question du remboursement ou de l'inscription sur la liste des spécialités relève de la compétence de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et est régie par la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal ; RS 832.10). L'OFSP examine à cet effet, à la demande des titulaires suisses d'une autorisation de mise sur le marché, l'efficacité, l'adéquation et l'économicité du médicament à inscrire sur la liste (critères EAE).

Par ailleurs, en vertu de la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPTh ; RS 812.21), Swissmedic est chargé de veiller à ce que seuls des médicaments de qualité, sûrs et efficaces soient commercialisés. Dans le cadre de la procédure d'autorisation de médicaments, Swissmedic examine exclusivement la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Contrairement à l'OFSP, qui est une unité organisationnelle de l'administration fédérale centrale, Swissmedic a été créé en tant qu'entité de droit

⁵ L'art. 102 Cst. figure dans le préambule de la loi fédérale sur l'approvisionnement économique du pays. Les art. 40, al. 2, 118, al. 2, let. b, 119, al. 2 et 120, al. 2, Cst. sont également mentionnés dans le préambule comme base pour la loi fédérale sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme (loi sur les épidémies, LEp).

⁶ Art. 95, al. 1 et art. 118 al. 2 let. a de la loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPTh) ; art. 117 de la loi fédérale sur l'assurance maladie (LAMal)

public décentralisée indépendante de l'administration fédérale. Il est chargé de traiter les autorisations des médicaments et de surveiller la sécurité ainsi que le marché des produits thérapeutiques. Afin de garantir l'indépendance institutionnelle de Swissmedic et d'éviter toute influence autre que purement scientifique (notamment politique ou économique), la séparation susmentionnée entre l'autorisation et la surveillance du marché d'un côté (Swissmedic) et la question de l'approvisionnement de l'autre (OFSP) a été ancrée au niveau légal. Il en ressort que Swissmedic ne devrait pas assumer un rôle d'exécution pour les questions relevant du droit de l'assurance-maladie, comme l'inscription sur la liste des spécialités, ce qui n'était d'ailleurs pas prévu jusqu'à présent par le législateur. Ainsi, comme le prévoit l'iv. pa. 19.508, si l'accent est mis sur des mesures d'exécution liées au contrôle EAE (efficacité, adéquation, économicité), en particulier sur l'examen de l'adéquation et de l'économicité des tailles d'emballage et des dosages, il n'est pas prévu, sur la base la répartition des compétences actuellement en vigueur, d'attribuer à Swissmedic un rôle exécutif ou décisionnel aux côtés de l'OFSP. Modifier le mandat légal de Swissmedic pour soutenir l'exécution des tâches LAMal (examen EAE) compromettrait son indépendance institutionnelle et créerait en outre des redondances. En effet, l'ensemble du domaine d'exécution est couvert par l'OFSP qui dispose du savoir-faire nécessaire, contrairement à Swissmedic.

Si, en dépit de ces circonstances, Swissmedic pouvait à l'avenir obliger les titulaires d'une autorisation à soumettre des modifications d'autorisation lorsque le caractère économique ou l'adéquation des tailles d'emballage et des dosages d'un médicament, exclusivement régis par la LAMal, ne sont pas satisfaisants, une révision complète des bases juridiques concernées serait nécessaire. Swissmedic devrait alors être inscrit comme une autorité d'exécution dans le droit de l'assurance-maladie en plus de l'OFSP, aujourd'hui seul responsable. Les compétences en matière d'examen des critères EAE, qui se chevaucheraient alors, devraient être détaillées et harmonisées avec celles de l'OFSP dans la LAMal et son droit d'exécution. La délimitation des nouvelles compétences de Swissmedic en matière de droit de l'assurance-maladie, en sus de ses tâches d'autorisation et de surveillance du marché dans le domaine du droit des produits thérapeutiques, devrait par ailleurs être précisée dans la LPTh.

Comme mentionné aux chap. 3.1.2 et 3.2.2, l'OFSP dispose aujourd'hui déjà, sur la base des normes juridiques actuelles, de compétences d'exécution suffisantes pour mettre en œuvre les éléments clés de l'iv. pa. 19.508. Un développement différencié des possibilités de sanctions prévues par le droit de l'assurance-maladie (voir chap 4.1) doit en outre permettre de privilégier de manière ciblée les tailles d'emballage ou les dosages adéquats ou économiques des médicaments remboursés.

La procédure concrète de mise sur le marché d'un médicament du point de vue des autorités qui octroient les autorisations peut être esquissée comme suit : Swissmedic décide, après un examen approfondi d'une demande accompagnée d'une documentation complète, si un médicament répond aux exigences prescrites par la loi (qualité, sécurité, efficacité) et peut être mis sur le marché. Lors de son évaluation, Swissmedic s'assure que les dosages et les tailles d'emballage des médicaments revendiqués dans le cadre de la demande d'autorisation correspondent aux utilisations médicales et aux schémas thérapeutiques indiqués. Les mêmes règles s'appliquent pour une demande ultérieure d'extension ou de modification de l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments (p. ex. nouvelle taille d'emballage). Les conditions à remplir par les requérants sont fixées dans l'art. 10 de la LPTh, L'autorisation de fabrication, qui en fait partie, permet de s'assurer que le requérant dispose des compétences nécessaires pour remplir ses obligations de surveillance du marché. Ces exigences, essentielles pour protéger les patients, s'opposent fondamentalement à un élargissement du cercle des requérants, par exemple aux assureurs ou aux associations de patients. En effet, des

acteurs de ce type ne seraient pas en mesure de respecter les obligations liées à une autorisation ou une extension en termes de protection des patients. En revanche, les assureurs, les associations et les professionnels de la santé impliqués dans le processus de remboursement peuvent tout à fait fournir à l'autorité de surveillance compétente, l'OFSP, des indications pertinentes du point de vue du droit de l'assurance-maladie telles que des informations sur des tailles d'emballage plus appropriées ou économiques.

3.2.2 Clarification des bases légales par l'OFSP

Question de la proposition N002 : *Quelles bases légales faut-il adapter pour que, lors de l'examen du caractère économique de la taille de l'emballage et du dosage, l'OFSP puisse systématiquement exercer une influence sur les prix des médicaments, y compris avec des indications de tiers, afin d'empêcher le remboursement des emballages trop grands ou des dosages trop élevés ?*

Réponse de l'OFSP : Les bases juridiques actuelles permettent déjà à l'OFSP d'exiger des entreprises pharmaceutiques des tailles d'emballage et des dosages appropriés dans le cadre de l'évaluation de l'adéquation ou de l'économicité, lorsque la taille des emballages est trop grande. Dans le cadre de l'examen de l'économicité, l'ampleur du gaspillage ne peut cependant que partiellement être prise en compte, cet élément ne pouvant être intégré que dans l'un des critères de fixation des prix, à savoir la comparaison thérapeutique (CT).

Pour tenir pleinement compte du gaspillage dans le cadre de l'évaluation de l'économicité, il faudrait imposer une restitution sur le prix publié ou une réduction de prix après fixation de ce dernier, par le biais d'une comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE) ou d'une CT.

Concrètement, cela signifie qu'un médicament rentable à 100 francs selon une CPE ou une CT, et dont l'utilisation moyenne entraîne un gaspillage de 10 %, ne doit pas coûter plus de 90 francs, ou que l'entreprise pharmaceutique doit restituer 10 % du chiffre d'affaires aux assurances-maladie, et ce jusqu'à ce qu'elle propose des emballages ou des dosages mieux adaptés.

La deuxième option, à savoir celle d'une restitution, serait certainement techniquement plus complexe. L'administration estime toutefois que cette option serait acceptée par l'industrie pharmaceutique et que l'accès à de nouveaux médicaments ainsi que l'approvisionnement des médicaments existants en Suisse seraient moins touchés par une telle mesure que par une baisse des prix. L'option de la restitution donne aux entreprises pharmaceutiques la possibilité de demander ultérieurement des autorisations pour des tailles d'emballage mieux adaptées, et ainsi d'éliminer la restitution. Une augmentation postérieure des prix, bien moins souhaitable, serait probablement mal acceptée par la population. Ces mesures pourraient être mises en œuvre par voie d'ordonnance (ordonnance sur l'assurance-maladie [OAMal]).

4. Proposition de l'administration pour des modifications de l'ordonnance :

4.1 Niveau du droit de l'assurance-maladie

L'administration propose à la commission de demander au Conseil fédéral, dans le cadre de l'iv. pa. 19.508, de modifier les dispositions de l'ordonnance concernant la fixation des prix des médicaments de manière à ce que **l'OFSP puisse entièrement prendre en compte le gaspillage lorsque les tailles d'emballage ne sont pas adaptées**. La mise en œuvre pourrait avoir lieu au niveau réglementaire dans le cadre des dispositions d'exécution du deuxième

volet de mesures visant à maîtriser les coûts, lequel prévoit la consolidation de l'application de modèles de prix. On opterait ainsi pour le projet de révision pouvant être réalisé dans les délais les plus proches.

L'art. 52b, al. 4, P-LAMal (Restitutions) prévoit que le Conseil fédéral règle : a. les conditions auxquelles des restitutions peuvent être prévues, et b. le calcul et les modalités des restitutions.

Proposition de dispositions concrètes d'ordonnance :

Nouvel alinéa dans l'art. 65b^{bis} ou nouvel article 65b^{quinquies} de l'OAMal : Si les tailles d'emballages, les dosages ou les formes galéniques ne sont pas adaptés, il est possible de prendre en compte un éventuel gaspillage lors de la fixation du prix ou au moyen d'une condition de restitution sur le prix publié. L'obligation de restitution et, le cas échéant, le montant de ladite restitution, sont mentionnés dans la limitation inscrite dans la liste des spécialités (LS). Les assurances-maladie demandent elles-mêmes cette restitution aux titulaires d'autorisation.

Pour prendre également en compte les requêtes de la proposition N001, les dispositions de l'ordonnance peuvent aussi stipuler que les indications de tiers, c'est-à-dire d'assurances-maladie, de patients ou de prestataires sont susceptibles de conduire à la mise en œuvre de mesures correspondantes pour les médicaments déjà remboursés. Ces demandes peuvent être déposées auprès de l'OFSP et/ou de la Commission fédérale des médicaments (CFM).

Nouvel alinéa dans l'art. 65b^{bis} ou nouvel article 65b^{quinquies} de l'OAMal : Les tiers, tels que les assurances-maladie, les patients et les prestataires, peuvent soumettre des demandes relatives au contrôle de l'économie ou à l'adéquation des dosages et des formats d'emballage. Ces demandes peuvent être déposées auprès de l'OFSP et/ou de la Commission fédérale des médicaments (CFM).

L'administration se permet dans ce contexte d'attirer l'attention de la commission sur la complexité juridique qu'entraînerait l'application des autres requêtes de la proposition N001.

Le législateur a notamment délibérément séparé les compétences en matière d'autorisation de mise sur le marché, comprenant le contrôle de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité, des compétences liées au remboursement, incluant le contrôle de l'économicité, de l'adéquation et de l'efficacité relative par rapport à d'autres médicaments remboursés. Pour l'administration, il est impératif d'éviter de mélanger ces responsabilités clairement séparées et ancrées dans la loi car cela irait à l'encontre des conventions internationales relatives à la séparation de l'autorisation de mise sur le marché et de remboursement.

Il ne semble donc pas pertinent que Swissmedic examine une demande de l'OFSP concernant les aspects économiques, comme le demande le point 2 de la proposition N001. En effet, comme indiqué ci-dessus (voir chap. 3.2.1), Swissmedic ne dispose ni des bases juridiques ni des compétences pour examiner des aspects économiques, et ce pour de bonnes raisons. Conformément aux compétences qui lui sont attribuées par la loi, il revient à l'OFSP, seule instance habilitée à évaluer les aspects économiques, d'inviter directement le titulaire de l'autorisation à déposer une demande d'autorisation pour une taille d'emballage ou un dosage plus économique. Si le titulaire de l'autorisation répond à la demande de l'OFSP et soumet une demande correspondante, Swissmedic examine pour finir la demande d'autorisation en prenant comme critères la qualité, la sécurité et l'efficacité, conformément à ses responsabilités et à ses compétences.

La solution proposée par l'administration concernant l'obligation de remboursement répond à l'objectif politique d'une manière matériellement comparable, sans toutefois porter atteinte aux différentes responsabilités et compétences juridiques de Swissmedic et de l'OFSP.

De plus, lors de la séance de la CSSS-N du 16 novembre 2023, la proposition N003 a demandé que l'utilisation hors étiquette ou « off-label » soit réexaminée par l'administration après la suspension de la mesure lors de la dernière révision de l'OAMal/l'OPAS. L'administration pourrait également prendre en compte cette demande, en l'intégrant dans le volet de révisions de l'ordonnance et en consultant à nouveau les parties prenantes à ce sujet de manière approfondie.

Avec cette proposition de l'administration, une mesure équilibrée et efficace est soumise à la commission, qui donne à l'administration des compétences supplémentaires pour prendre en compte la demande de l'iv. pa. 19.508 et considérer davantage le gaspillage dans le cadre de la fixation des prix. En proposant des tailles mieux adaptées d'emballages, les entreprises pharmaceutiques auraient la possibilité d'éviter la mise en œuvre d'une telle mesure.

4.2 Droit des produits thérapeutiques

Si l'impact des compétences supplémentaires de l'OFSP s'avérait insuffisant à moyen terme, la simplification des importations par les professionnels de la santé pourrait en outre être examinée.⁷ Une telle extension⁸ permettrait notamment à des professionnels de la santé d'importer pour leurs patients une taille d'emballage ou un dosage autorisé uniquement à l'étranger. Le remboursement de ces emballages importés pourrait être réglé par une modification de l'OAMal s'ils sont moins chers, par exemple, que des emballages de plus grande taille. Cela inciterait davantage les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché suisse à faire homologuer la taille d'emballage ou le dosage correspondant également en Suisse.

⁷ La proposition n°001 | relative à l'iv. pa. 19.508 demande à l'administration d'établir un avant-projet qui permettrait l'importation de produits thérapeutiques de ce type dans les conditions mentionnées et prévoirait un remboursement de ceux-ci par l'assurance obligatoire des soins (AOS).

⁸ par exemple, dans l'art. 49 de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1)