

Le remboursement d'un médicament pour une utilisation « hors AMM » validé par la Cour de Justice

Claire BORIES
Doctorante en Droit de l'Union

CJUE, 21 novembre 2018, C-29/17, *Novartis Farma*

Dans le sillage des affaires ayant donné lieu aux arrêts *Novartis Pharma*¹ et *Hoffman-La Roche*², la présente affaire porte à la Cour des questions relatives à l'utilisation « hors AMM » de l'Avastin, un médicament autorisé pour le traitement de pathologies tumorales mais utilisé pour traiter des maladies oculaires.

L'Avastin et le Lucentis sont des médicaments biotechnologiques³ soumis à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) prévue par le règlement 726/2004⁴. Les bio-médicaments, issus de l'application concrète des biotechnologies, regroupent diverses classes de médicaments dont le point commun est de faire appel à une source biologique, c'est-à-dire des substances issues du vivant (tissus, cellules, protéines) ou des parties de ceux-ci (gènes, enzymes), comme matière première du principe actif qu'ils renferment. On les distingue des médicaments dont le principe actif est issu de la synthèse chimique, qui restent les médicaments les plus représentés dans la pharmacopée actuelle⁵. À l'instar des autres médicaments, les bio-médicaments ne peuvent être commercialisés dans l'Union qu'après l'octroi d'une autorisation dans ce sens. Pour cela, ils doivent faire l'objet d'essais stricts et d'une évaluation concernant leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. En fonction du type de médicament, la réglementation européenne prévoit plusieurs possibilités pour obtenir une AMM : soit au niveau européen, via la procédure centralisée prévue par le règlement n°726/2004, soit au niveau national, via la procédure décentralisée pour les médicaments qui n'ont été autorisés dans aucun État membre ou via la procédure de reconnaissance mutuelle, qui s'applique aux médicaments qui ont déjà une AMM dans un État membre⁶. Pour les médicaments issus de procédés biotechnologiques, tels que les médicaments

¹ CJCE, 11 avril 2013, *Novartis Pharma*, C-535/11, ECLI:EU:C:2013:226.

² CJUE, 23 janvier 2018, *F. Hoffman-La Roche e.a.*, C-179/16, ECLI:EU:C:2018:25.

³ Les biotechnologies sont définies par l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) comme « l'application de science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ». Elles sont aujourd'hui mises en œuvre dans de nombreux domaines industriels, dont celui de la santé.

⁴ Règlement (CE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, JO L136 du 30.04.2004.

⁵ De nouvelles générations de traitements issus du vivant sont actuellement en développement, en particulier les médicaments de thérapie innovante que sont la thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire. Pour plus d'informations, voir Manon BROUTIN et Hervé WATIER, « Les biomédicaments. 1^{ère} partie : cadre général », *Biologie Géologie*, 2016, n°1, pp. 109-120.

⁶ Voir Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 311 du 28.11.2001, telle que modifiée par la directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil, du 25 octobre 2012, JO L 311,

en cause au principal, l'AMM est octroyée dans le cadre de la procédure centralisée, par la Commission européenne après introduction d'une demande auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

L'Avastin, distribué par la société Roche Italia, est un médicament autorisé pour le traitement de certains types de cancers. Il se présente sous la forme d'un flacon contenant 4 ml de substance médicamenteuse à diluer pour perfusion. Concurrément, l'Avastin est utilisé pour le traitement d'une maladie répandue de la rétine, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), alors même que son AMM ne couvre pas cette maladie. Cette utilisation, dite « hors AMM », est prescrite par un médecin et suppose que l'Avastin soit extrait de son flacon d'origine et reconditionné en plusieurs seringues à usage unique, d'une contenance de 0,1 ml, en vue d'une injection intravitréenne – par une piqûre réalisée directement dans l'œil.

Arrivé postérieurement à l'Avastin sur le marché, le Lucentis est spécifiquement autorisé pour le traitement de la DMLA. Ce médicament, commercialisé par la société Novartis Farma, est vendu sous la forme d'un flacon contenant 0,23 ml, utilisable pour une seule injection intravitréenne. Il figure dans la liste des médicaments remboursés par le Servizio Sanitario Nazionale (Service National de Santé, Italie).

Conformément à la réglementation italienne en vigueur en 2007⁷, qui permettait le remboursement d'une utilisation hors AMM d'un médicament en l'absence d'alternative thérapeutique autorisée pour le traitement de la pathologie concernée, l'Agenzia italiana de farmaco (Agence italienne des médicaments, AIFA) a initialement inscrit sur la liste des médicaments remboursables l'utilisation de l'Avastin en ce qui concerne le traitement de la DMLA. Puis, en 2008, à la suite de l'inscription sur cette liste du Lucentis ainsi que d'autres médicaments autorisés pour le traitement des pathologies oculaires concernées, elle a retiré l'Avastin des médicaments remboursables par le SSN. En 2014, à la faveur d'une nouvelle disposition dans la loi italienne⁸, l'agence italienne a finalement réinscrit l'Avastin sur la liste des médicaments remboursés par le SSN pour le traitement de la DMLA, et cela sous réserve que certaines conditions soient remplies. Il faut notamment que le reconditionnement de l'Avastin soit effectué par des pharmacies spécifiquement autorisées et que les patients, auxquels les hôpitaux administrent ce médicament reconditionné, reçoivent les informations adéquates⁹. Ce sont visiblement des raisons surtout économiques qui ont motivé le choix du législateur d'autoriser une telle inscription. En effet, selon les données fournies par le Consiglio Superiore di Sanità¹⁰ (Conseil supérieur de la santé, Italie), un flacon de Lucentis coûte au SSN

⁷ Article 1^{er}, paragraphe 4, du decreto-legge del 21 ottobre 1996, n.536, « Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996 », convertito senza modificazioni dalla legge n.648, 23 dicembre 1996 (décret-loi n°536 du 21 octobre 1996 portant « Mesures de contrôle des dépenses pharmaceutiques et de redéfinition du niveau maximal des dépenses pour l'année 1996 », converti par la loi n°648, du 23 décembre 1996) (GURI n.11, du 15 janvier 1997),

⁸ Article 1^{er}, paragraphe 4 bis, du decreto-legge del 20 marzo 2014, n.36, convertito della legge del 16 maggio 2014, n.79 (décret-loi n°36 du 20 mars 2014, converti par la loi n°79 du 16 mai 2014) (GURI n. 115, du 20 mai 2014), modifiant le décret-loi n°536, *op. cit.*

⁹ Voir en ce sens les articles 2, 3 et 4 de la décision n°622/2014 de l'AIFA du 24 juin 2014 et la décision n°79 de l'AIFA du 30 janvier 2015, ci-après « les décisions de l'AIFA ».

¹⁰ Voir l'avis du Consiglio Superiore di Sanità (Conseil supérieur de la santé, Italie), du 15 avril 2015.

902 euros, contre « seulement » 82 euros pour la dose d'Avastin nécessaire à une injection intravitréenne.

Norvatis Farma, se sentant particulièrement lésé par les décisions de l'AIFA qui favorisent l'utilisation de l'Avastin dans des conditions qui ne répondent pas aux termes de son AMM, attaque l'avis du CSS ainsi que les décisions de l'AIFA devant les juridictions italiennes. Déboutée de sa demande, la société pharmaceutique interjette appel de ce jugement devant le Consiglio di Stato (Conseil d'État, Italie).

À l'appui de son recours, elle fait valoir que l'admission au remboursement par le SSN de l'Avastin, décidé par l'AIFA sur la base de l'article 1^{er}, paragraphe 4 bis, du décret n°536/96, est incompatible avec la réglementation pharmaceutique de l'Union¹¹. En généralisant la possibilité d'utiliser un médicament en dehors des conditions visées par son AMM pour des raisons exclusivement économiques, et cela, même en présence d'une thérapie de remplacement, l'article 1^{er}, paragraphe 4 bis, du décret-loi n°536/96 se heurte effectivement à l'impératif d'AMM qui découle de l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83 et serait, de fait, contraire avec l'article 3, paragraphe 1, de la directive 89/105 aux termes duquel « *[a]ucun élément de [cette] directive n'autorise la commercialisation prévue à l'article [6, paragraphe 1] de ma directive [2001/83] n'a pas été délivré* »¹². Finalement, Norvatis Farma ajoute que l'article 1^{er}, paragraphe 4 bis, du décret-loi n°536/96, en ce qu'il attribue à l'AIFA une compétence de suivi s'agissant de l'utilisation de médicament hors AMM, risque de conduire cette autorité à empiéter sur les compétences que le règlement n°726/2004 confère à l'EMA en matière d'autorisation de commercialisation des médicaments et de pharmacovigilance.

Dans sa défense, l'AIFA considère, premièrement, que le litige au principal concerne non pas la mise sur le marché d'un médicament, mais uniquement son utilisation hors AMM, de telle sorte que les dispositions de la directive 2001/83 n'ont pas vocation à s'appliquer à la présente situation. Deuxièmement, elle allègue que le reconditionnement de l'Avastin pour un usage intravitréen ne nécessite pas d'autorisation de fabrication au titre de l'article 40, paragraphe 2, de la directive 2001/83. Enfin, l'agence s'oppose catégoriquement à l'argument selon lequel la compétence de suivi qui lui est reconnue en vertu des dispositions de la loi italienne interférerait sur les compétences de l'EMA.

Dans ces conditions, si incertaines soient-elles, la Haute juridiction italienne décide de surseoir à statuer et de poser à la Cour quatre questions préjudicielles. D'abord, elle l'interroge sur le fait de savoir si l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83 s'oppose à une disposition législative nationale, telle que l'article 1^{er}, paragraphe 4 bis, de la loi n°648/96, qui

¹¹ Directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *op. cit* et règlement 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, *op. cit*.

¹² Règlement 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, *JO L* 40 du 11/02/1989.

permet le remboursement de médicaments utilisés pour des indications thérapeutiques hors AMM à la seule fin de limiter les dépenses du système d'assurance maladie, et ce alors même qu'il existe des médicaments dont l'AMM couvre ces indications. Dans le prolongement de cette première question, il est question d'examiner si l'Avastin, après reconditionnement en vue de son utilisation en ophtalmologie, relève encore du champ d'application de la directive 2001/83, étant entendu qu'aux termes de son article 3, point, elle ne s'applique pas « *aux médicaments préparés en pharmacies selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément formule magistrale)* ». Autrement dit, la juridiction de renvoi demande si la notion de « *formule magistrale* » englobe le médicament en cause. La juridiction de renvoi demande ensuite si la compétence que l'article 1^{er}, paragraphe 4, de la loi italienne octroie à l'AIFA pour surveiller des médicaments tels que l'Avastin dont l'utilisation hors AMM est prise en charge par le SSN, et arrêter le cas échéant, des mesures nécessaires à la sauvegarde de la sécurité des patients, est compatible avec la compétence exclusive de l'EMA pour évaluer l'efficacité, la sûreté et la qualité des médicaments soumis à la procédure centralisée pour l'obtention d'une AMM. Enfin, par sa quatrième question, aussi redondant soit-il, le Conseil interroge la Cour quant à la compatibilité des décisions de l'AIFA avec l'article 1^{er}, paragraphe 3, de la directive 89/105, en vertu duquel aucun élément de cette directive n'autorise la mise sur le marché d'un médicament n'ayant pas obtenu l'AMM prévue à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83. Force est alors de constater que, par ses questions, le Consiglio di Stato souhaite essentiellement savoir si les mesures nationales en cause au principal, destinées à permettre l'utilisation de l'Avastin pour des indications non-couvertes par son AMM, portent atteinte à l'effet utile de la directive 89/105 et de la directive 2001/83, ainsi qu'aux compétences attribuées aux institutions de l'Union au titre de la procédure centralisée instaurée par le règlement 726/2004.

À l'issue d'un argumentaire libertin d'un point de vue de la forme, décidant elle-même d'examiner en premier lieu la deuxième question préjudicielle relative à la délimitation du champ d'application de la directive 2001/83, puis, successivement, les première, quatrième et troisième questions préjudicielles, la Cour conclut que le remboursement, par un régime national d'assurance maladie, d'un médicament pour un usage non visé par son AMM, tel que l'Avastin en cause au principal, n'est pas contraire au droit de l'Union, pour autant que ce médicament reste conforme à la réglementation pharmaceutique de l'Union.

A titre liminaire, la Cour se fait fort de rappeler que, conformément à l'article 168, paragraphe 7, du TFUE, l'Union est tenue de « *respecter pleinement les responsabilités des États membres en matière d'organisation et de fourniture de services de santé et de soins médicaux* ». En cela, les États membres sont libres de prendre les mesures nécessaires pour aménager leurs systèmes de santé, de la fixation des prix des médicaments aux conditions de remboursement de ces derniers, en passant par l'encadrement de leur prescription par les médecins¹³, le tout dans l'intérêt de l'équilibre financier de leurs régimes d'assurance maladie

¹³ CJUE, *F. Hoffman-La Roche e.a.*, *op. cit.*, point 56.

(point 48)¹⁴. Toutefois, si le droit de l'Union ne porte pas atteinte à la compétence première des États membres dans ce domaine, ces derniers restent, dans l'exercice de leur compétence, soumis au respect du droit de l'Union¹⁵. Sur ce point, la Cour ajoute que « *la réglementation de l'Union en matière de produits pharmaceutiques n'interdit ni la prescription d'un médicament hors AMM ni son reconditionnement en vue d'une telle utilisation, mais subordonne ceux-ci au respect de conditions définies par cette réglementation* »¹⁶ (point 51). Aussi, elle décide d'examiner en premier lieu l'applicabilité de la directive 2001/83 à l'Avastin reconditionné pour son utilisation dans le cadre du traitement de la DMLA, une indication non couverte par les termes de son AMM (deuxième question préjudicielle), avant de se pencher sur la compatibilité de l'article 6, paragraphe 1, de ladite directive avec des mesures nationales telles que celles en cause au principal (première question préjudicielle).

Conformément à l'article 3, points 1 et 2, de la directive 2001/83, les dérogations à l'application de celle-ci ne visent que les médicaments « préparés » en pharmacie, c'est-à-dire ceux produits en pharmacie, à savoir les formules magistrales et les formules officinales. Force est de constater que l'Avastin ne relève d'aucune des deux catégories, puisqu'il est produit, non pas dans des pharmacies d'officine ou hospitalières, mais de manière industrielle dans les laboratoires de l'entreprise Roche. En outre, la Cour constate que les « *opérations de reconditionnement de l'Avastin effectuées conformément aux mesures nationales en cause au principal n'altèrent pas de manière substantielle la composition, la forme ou d'autres éléments essentiels de ce médicament* » (point 58), de sorte que **l'Avastin, même après son reconditionnement relève effectivement de la directive 2001/83** (deuxième question). Ainsi que le rappelle l'avocat général au point 63 de ses conclusions, une interprétation de l'article 3 de la directive 2001/83 qui conduirait à exclure du champ d'application de l'ensemble de ses dispositions l'Avastin reconditionné, serait manifestement contraire à l'objectif de la directive qui est d'assurer le contrôle des médicaments tout au long de leur chaîne de distribution¹⁷.

La Cour rappelle ensuite, que la directive 2001/83 subordonne la prescription d'un médicament hors AMM et son reconditionnement en vue d'une telle utilisation au respect de deux conditions, respectivement énumérées aux articles 6 et 40¹⁸ : l'obligation de posséder une AMM et celle d'obtenir une autorisation de fabrication. D'une part, s'agissant du principe de l'AMM obligatoire, ainsi que la Cour l'a souligné dans l'arrêt *Novartis Pharma*¹⁹, le

¹⁴ CJUE, 2 avril 2009, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e.a.*, C-352/07 à C-356/07, C-365/07 à C-367/07 et C-400/07, ECLI:EU:C:2009:217, point 19 ; CJUE, 22 avril 2010, *Association of the British Pharmaceutical Industry*, C-62/09, ECLI:EU:C:2010:219, point 36.

¹⁵ CJCE, 28 avril 1998, *Kohll*, C-158/96, ECLI:EU:C:1998:171, point 17 ; CJUE, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e.a.*, *op. cit.*, point 20.

¹⁶ CJUE, *F. Hoffman-La Roche e.a.*, *op. cit.*, point 59.

¹⁷ Le considérant 35 de la directive 2001/83 énonce que celle-ci vise à « *exercer un contrôle sur l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments, depuis leur fabrication ou leur importation dans [l'Union] jusqu'à la délivrance au public, de façon à garantir que les médicaments soient conservés, transportés et manipulés dans des conditions adéquates* ».

¹⁸ Afin de donner une réponse utile à la juridiction de renvoi, la Cour a considéré qu'il convenait également de procéder à l'interprétation de l'article 40 de cette directive, même si cet article n'est pas expressément mentionné dans les questions préjudicielles qui lui sont adressées, voir en ce sens, CJUE, 11 avril 2013, *Berger*, C-636/11, ECLI:EU:C:2013:227, point 31.

¹⁹ CJCE, 11 avril 2013, *Novartis Pharma*, *op. cit.*, points 42 et 43.

reconditionnement en flacons de l'Avastin pour une utilisation non-couverte par son AMM ne nécessite pas de nouvelle AMM, pour autant que le reconditionnement : i) ne conduise pas à une modification du produit médicamenteux ; ii) est prescrit uniquement par un médecin sur la base d'ordonnances individuelles ; iii) est effectué par des pharmacies autorisées en vue de l'administration de ce médicament en milieu hospitalier, sous réserve d'une vérification des faits d'espèce par les juges nationaux (points 72 à 75). D'autre part, s'agissant de la fabrication d'un médicament, une telle autorisation n'est pas non plus exigée pour le reconditionnement de l'Avastin à condition qu'il soit, sur la base d'une prescription individuelle, reconditionné dans une pharmacie dûment habilitée à cet effet, en vue de son administration en milieu hospitalier. De plus, quand bien même il viendrait à être établi que les pharmacies habilitées à procéder au reconditionnement de l'Avastin en vertu des mesures nationales en cause au principal ne détiennent pas de telles autorisations, ces opérations pourraient néanmoins relever de la dérogation prévue à l'article 40, paragraphe 2, second alinéa, de cette directive²⁰. À la lumière de l'ensemble de ces considérations, la Cour conclut que **l'article 6 de la directive 2001/83 – et par extension, son article 40 – ne s'opposent pas à une réglementation nationale prévoyant les conditions de reconditionnement de l'Avastin en vue de son utilisation pour le traitement d'indications ophtalmologiques non couvertes par son AMM** (première question).

En suivant, compte tenu de la réponse apportée à la deuxième question, la Cour s'économise de répondre à la quatrième question, laquelle met en doute la compatibilité des mesures nationales avec l'article 1^{er}, paragraphe 3, en vertu duquel aucun élément de cette directive n'autorise la mise sur le marché d'un médicament n'ayant pas obtenu l'AMM prévue à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

Enfin, dans la mesure où le reconditionnement de l'Avastin dans les conditions fixées par les mesures de l'AIFA ne nécessite pas l'obtention d'une nouvelle AMM (voir la réponse de la Cour à la première question), la Cour en déduit logiquement que ces mesures ne peuvent pas porter atteinte à la compétence exclusive conférée à l'EMA pour l'examen des demandes d'AMM dans le cadre de la procédure centralisée (point 83). En outre, ainsi qu'il ressort des articles 25 et 26 du règlement 726/2004, le système de pharmacovigilance est opéré par l'EMA en coordination avec les autorités nationales. Dès lors, l'article 1^{er}, paragraphe 4, de la loi italienne, qui prévoit que l'AIFA active les instruments de suivi appropriés pour veiller à la sécurité des patients et prend en temps utiles les décisions nécessaires, n'interfère nullement avec les attributions de l'EMA en ce qu'il confère à l'AIFA une compétence de suivi, complémentaire à celle qu'exerce l'EMA, quant à l'utilisation hors AMM d'un médicament. Sans en entraver son fonctionnement, la mise en œuvre de telles mesures nationales « *complète, voire renforce, le système de pharmacovigilance instauré par le règlement 726/2004* » (point 85).

²⁰ Voir CJCE, *Novartis Pharma*, *op. cit.*, point 52 ; CJUE, 23 janvier 2018, *F. Hoffman-La Roche e.a*, *op. cit.*, point 58.