

GE_GERICHTE A/2801/2011 vom 26. April 2012

GE Cour de justice, 2012-04-26, FR

Quelle: https://mcp.opencaselaw.ch/entscheid/ge_gerichte_A_2801_2011

FR: GE_GERICHTE A/2801/2011 du 26 avril 2012

IT: GE_GERICHTE A/2801/2011 del 26 aprile 2012

Regeste

AM; ÉCONOMIE DU TRAITEMENT; DROIT À LA PREUVE ; ADMINISTRATION DES PREUVES; LISTE DES SPÉCIALITÉS; DÉPENS; EXPERTISE PRÉSENTÉE PAR UNE PARTIE | Selon la jurisprudence, lorsqu'un médicament n'est pas inscrit dans la liste des spécialités, il doit être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins en cas d'absence d'alternative de traitement pour une maladie potentiellement fatale ou entraînant des problèmes de santé graves et chroniques pour autant que des motifs sérieux existent et que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique notable. Chez une assurée allergique à la colchicine et souffrant de fièvre méditerranéenne familiale (FMF), qui est potentiellement mortelle au vu des complications qu'elle est susceptible d'entraîner, le Kineret® est la seule thérapie possible compte tenu de l'intolérance à la colchicine. En outre, le pourcentage de la population atteinte de FMF et intolérante à la colchicine est si restreint que les exigences de preuve de l'utilité thérapeutique générale ne peuvent pas être aussi sévères qu'en matière d'admission de médicaments largement utilisés. Par conséquent, l'efficacité générale du traitement par Kineret® ne peut pas être étudiée selon les protocoles applicables aux essais cliniques mais doit être admise sur la base des études de cas rapportés dans la littérature médicale. Aussi, sur cette base, même s'il n'existe pas d'études cliniques de grande ampleur, l'efficacité générale de ce médicament doit être admise. | LAMal 25; LAMal 32; OAMal 73

Volltext

Genève Cour de justice (Cour de droit public) Chambre des assurances sociales 26.04.2012 A/2801/2011

AM; ÉCONOMIE DU TRAITEMENT; DROIT À LA PREUVE ; ADMINISTRATION DES PREUVES; LISTE DES SPÉCIALITÉS; DÉPENS; EXPERTISE PRÉSENTÉE PAR UNE PARTIE | Selon la jurisprudence, lorsqu'un médicament n'est pas inscrit dans la liste des spécialités, il doit être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins en cas d'absence d'alternative de traitement pour une maladie potentiellement fatale ou entraînant des problèmes de santé graves et chroniques pour autant que des motifs sérieux existent et que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique notable. Chez une assurée allergique à la colchicine et souffrant de fièvre méditerranéenne familiale (FMF), qui est potentiellement mortelle au vu des complications qu'elle est susceptible d'entraîner, le Kineret® est la seule thérapie possible compte tenu de l'intolérance à la colchicine. En outre, le pourcentage de la population atteinte de FMF et intolérante à la colchicine est si restreint que les exigences de preuve de l'utilité thérapeutique générale ne peuvent pas être aussi sévères qu'en matière d'admission de médicaments largement utilisés. Par conséquent, l'efficacité générale du traitement par Kineret® ne peut pas être étudiée selon les protocoles applicables aux essais cliniques mais doit être admise sur la base des études de cas rapportés

dans la littérature médicale. Aussi, sur cette base, même s'il n'existe pas d'études cliniques de grande ampleur, l'efficacité générale de ce médicament doit être admise. | LAMal 25; LAMal 32; OAMal 73

A/2801/2011 ATAS/553/2012 (3) du 26.04.2012 (LAMAL) , ADMIS Descripteurs : AM; ÉCONOMIE DU TRAITEMENT; DROIT À LA PREUVE ; ADMINISTRATION DES PREUVES; LISTE DES SPÉCIALITÉS; DÉPENS; EXPERTISE PRÉSENTÉE PAR UNE PARTIE Normes : LAMal 25; LAMal 32; OAMal 73 Résumé : Selon la jurisprudence, lorsqu'un médicament n'est pas inscrit dans la liste des spécialités, il doit être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins en cas d'absence d'alternative de traitement pour une maladie potentiellement fatale ou entraînant des problèmes de santé graves et chroniques pour autant que des motifs sérieux existent et que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique notable. Chez une assurée allergique à la colchicine et souffrant de fièvre méditerranéenne familiale (FMF), qui est potentiellement mortelle au vu des complications qu'elle est susceptible d'entraîner, le Kineret® est la seule thérapie possible compte tenu de l'intolérance à la colchicine. En outre, le pourcentage de la population atteinte de FMF et intolérante à la colchicine est si restreint que les exigences de preuve de l'utilité thérapeutique générale ne peuvent pas être aussi sévères qu'en matière d'admission de médicaments largement utilisés. Par conséquent, l'efficacité générale du traitement par Kineret® ne peut pas être étudiée selon les protocoles applicables aux essais cliniques mais doit être admise sur la base des études de cas rapportés dans la littérature médicale. Aussi, sur cette base, même s'il n'existe pas d'études cliniques de grande ampleur, l'efficacité générale de ce médicament doit être admise. En fait En droit RÉPUBLIQUE ET CANTON DE GENÈVE POUVOIR JUDICIAIRE A/2801/2011 ATAS/553/2012 COUR DE JUSTICE Chambre des assurances sociales Arrêt du 26 avril 2012 En la cause Madame G _____, domiciliée à Vandoeuvres, comparant avec élection de domicile en l'étude de Maître Philippe DUCOR recourante contre SANITAS ASSURANCES DE BASE SA, sise Lagerstrasse 107, 8021 Zurich intimée EN FAIT 1. Madame G _____ (ci-après l'assurée ou la recourante), née en 1963 de parents égyptiens d'origine séfarade, est assurée au titre de l'assurance obligatoire des soins auprès de SANITAS ASSURANCES DE BASE SA (ci-après l'assurance ou l'intimée). 2. Dans son courrier du 19 novembre 2009 au médecin-conseil de l'assurance, le Pr L _____, spécialiste FMH en médecine interne et médecin traitant de l'assurée, a indiqué que celle-ci présentait depuis son enfance un tableau clinique évocateur d'une fièvre périodique méditerranéenne (ou fièvre méditerranéenne familiale, ci-après FMF) avec des douleurs abdominales, de la fièvre, des lympho-adénopathies, une altération importante de l'état général et une sensation de douleurs articulaires intenses avec probablement des arthrites. Ces symptômes apparaissaient une à deux fois par mois et duraient deux à trois jours. Les douleurs abdominales étaient en diminution depuis l'âge adulte. L'assurée ne supportait pas la colchicine, qui constituait le traitement de base de cette atteinte. Ce médicament provoquait des coliques intenses et des diarrhées même à des dosages à 1 mg par jour. L'assurée y avait dès lors renoncé malgré le risque d'amyloïdose que présentait la maladie. Après discussion avec un spécialiste en allergologie, le Pr L _____ souhaitait entreprendre un traitement journalier à base d'anakinra (Kineret®) pour trois mois. La littérature mentionnait de bonnes réponses à ce traitement, dont le Pr L _____ sollicitait la prise en charge. 3. Sur requête du Pr L _____ du 7 décembre 2009, l'INSTITUT SUISSE DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES (ci-après swissmedic) lui a octroyé le 9 décembre 2009 une autorisation pour administrer du Kineret® à l'assurée durant douze

mois. 4. Le 20 janvier 2010, le Pr L _____ s'est derechef adressé au médecin-conseil de l'assurance en signalant qu'il avait pu obtenir du fabricant un mois de traitement de Kineret® pour l'assurée et qu'il était souhaitable qu'il obtienne une réponse sur la prise en charge afin de ne pas interrompre le traitement. 5. Dans son appréciation du 9 février 2010, le Dr M _____, spécialiste FMH en médecine interne et médecin-conseil de l'assurance, a indiqué que le Kineret® n'était pas commercialisé en Suisse et que son utilisation n'était pas reconnue dans cette indication orpheline. Il suggérait la demande de prise en charge à titre compassionnel par le fabricant et un nouveau rapport sur l'évolution. 6. Par courrier du 10 février 2010 au Pr L _____, l'assurance s'est référée à l'avis du Dr M _____ et lui a communiqué que le traitement au Kineret® n'était pas pris en charge, l'indication n'étant pas reconnue par swissmedic. Elle suggérait de demander la prise en charge de six mois de traitement par le fabricant et se réservait la possibilité de reconsidérer sa position après cette période en fonction des résultats obtenus. 7. Par courrier du 29 mars 2010 au Dr M _____, le Pr L _____ a indiqué que le Kineret® avait entraîné une évolution clinique très favorable, l'assurée n'ayant plus présenté de crise. La C-reactive protein (CRP), indice inflammatoire, avait chuté à une valeur presque imperceptible. L'assurée avait repris 4 kg et se portait beaucoup mieux. Si le fabricant avait offert un mois de traitement, les coûts étaient actuellement supportés par l'assurée. Le Pr L _____ considérait que les preuves du succès thérapeutique sur l'état général décrit par la littérature étaient suffisantes et que la situation était également beaucoup plus favorable s'agissant de l'éventualité d'une complication sous forme d'amyloïdose. Il a dès lors requis une reconsidération de sa demande de prise en charge. 8. Dans son avis du 31 mars 2010, le Dr M _____ a souligné qu'il conviendrait en principe de refuser la prise en charge car le médicament n'était pas accepté par swissmedic dans cette indication. Cependant, au vu du succès apparent très net du Kineret®, il proposait la prise en charge par le fabricant pour 3 à 4 mois avant que l'assurance n'envisage de le rembourser. Il préconisait également que l'assurance prenne l'avis d'un autre médecin. 9. Le 9 avril 2010, l'assurance a indiqué au Pr L _____ que son médecin-conseil à Zurich l'avait invitée à lui répondre qu'elle ne participerait pas à la prise en charge du Kineret® dès le 1^{er} septembre 2009, qui n'était pas reconnu scientifiquement par swissmedic. 10. Le 3 novembre 2010, l'assurée, par son mandataire, a requis la prise en charge du Kineret® dès le 1^{er} septembre 2009. Elle a rappelé que si les médicaments qui ne figurent pas sur la liste des spécialités ne devaient en principe pas être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins, ce principe souffrait certaines exceptions selon la jurisprudence, notamment lorsqu'un médicament prescrit dans une indication non autorisée en Suisse, dite off label, était le seul traitement disponible pour une affection entraînant une atteinte grave et chronique à la santé. Cette exception reposait sur les mêmes principes que l'autorisation à titre compassionnel d'un médicament, qui s'appliquaient par analogie. Un médicament autorisé à titre compassionnel devait être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins s'il permettait l'amélioration de l'état de santé sans entraîner d'effets secondaires induits par les autres médicaments disponibles en Suisse. La prise en charge d'un médicament dépendait ainsi de son utilité thérapeutique et non du type d'autorisation de mise sur le marché. L'assurée a soutenu qu'elle présentait une affection grave et chronique entraînant des symptômes récurrents et pouvant entraîner le décès en raison de complications graves telles qu'une amyloïdose cardiaque ou rénale. Aucun médicament indiqué pour le traitement de la FMF ne figurait sur la liste des spécialités, si bien qu'il n'existait pas en Suisse d'alternative thérapeutique prise en charge par l'assurance

obligatoire des soins pour cette maladie. L'assurée avait tenté à plusieurs reprises un traitement à base de colchicine, qui n'était toutefois pas une alternative thérapeutique réaliste puisqu'il provoquait des diarrhées invalidantes. En revanche, depuis l'introduction de Kineret® en automne 2009, son état de santé s'était amélioré de manière spectaculaire sans qu'elle ne subisse d'effets secondaires. 11. Par décision du 16 décembre 2010, l'assurance a refusé la prise en charge du Kineret®. Elle a affirmé que ce médicament était avant tout utilisé dans le cadre de la prophylaxie des poussées de fièvre entraînées par la FMF mais n'avait pas de vertu curative. Il n'était pas autorisé par swissmedic et ne figurait pas dans la liste des spécialités, ce qui excluait en principe la prise en charge. Une des exceptions à ce principe concernait les cas où l'assuré était en danger pour sa vie ou souffrait d'une maladie invalidante chronique et que la prise du médicament pouvait se révéler d'une grande utilité thérapeutique. Si l'amyloïdose était une complication possible en cas de FMF, elle était très rare et l'assurée n'en était pas atteinte. La FMF n'était ainsi pas une maladie mortelle ou invalidante. Le pronostic des patients atteints de FMF était similaire à celui de ceux souffrant d'autres maladies chroniques non mortelles. Les patients n'avaient aucune douleur entre les crises et pouvaient dès lors mener une existence pratiquement normale. Des rémissions spontanées sur plusieurs années pouvaient d'ailleurs être observées. Une prise à long terme de colchicine à raison de trois doses quotidiennes de 0.6 mg réduisait les attaques. Une réduction du dosage était généralement tentée en cas d'effets secondaires mais n'avait pas été essayée dans le cas de l'assurée. Aucune preuve n'avait été fournie par le Pr L_____ à l'appui de son allégation selon laquelle le Kineret® constituait une thérapie reconnue scientifiquement. De plus, il n'existait que quelques rapports faisant état de l'utilisation de Kineret® lors d'une amyloïdose secondaire ou d'attaques aiguës mais non sur le long terme. Aucune étude randomisée et menée sous contrôle n'existait. Partant, on ne pouvait admettre que l'amélioration de la symptomatologie était due au traitement de Kineret®, une rémission spontanée de la maladie étant possible. L'assurance contestait la grande utilité thérapeutique, car le lien de causalité entre l'amélioration de la symptomatologie et le Kineret® n'était pas démontré. Il n'existait de plus aucune donnée démontrant que la prise à long terme du médicament puisse prévenir une amyloïdose secondaire. 12. L'assurée s'est opposée à la décision de l'assurance par courrier du 31 janvier 2011. Elle a affirmé que la FMF provoquait dans 30 % des cas une amyloïdose secondaire potentiellement mortelle comme cela ressortait de la littérature médicale. Elle avait elle-même présenté un syndrome inflammatoire chronique faisant encourir un risque significatif d'amyloïdose secondaire. Sa maladie avait ainsi un caractère de gravité et de chronicité certain, qui justifiait la prise en charge d'un traitement même s'il ne figurait pas sur la liste des spécialités. L'assurée ne pouvait prendre de colchicine en raison des effets secondaires de cette substance. De nombreuses études démontraient l'efficacité du Kineret® dans le traitement de la FMF ainsi que sur les risques d'amyloïdose secondaire. Les cas cliniques rapportés par la littérature démontraient que l'arrêt du Kineret® provoquait une réapparition immédiate des symptômes de la FMF. Ce médicament devait ainsi être considéré comme l'option thérapeutique de choix pour les patients atteints de FMF et résistants à la colchicine. L'assurée était intolérante à la colchicine, même à des dosages inférieurs à la posologie recommandée. Cette substance entraînait des effets secondaires digestifs connus et n'était donc pas une alternative thérapeutique. En revanche, le Kineret® avait eu des effets spectaculaires sur son état de santé et n'entraînait aucun effet secondaire. Ces données permettaient d'exclure que l'amélioration de son état de santé soit imputable à une rémission spontanée. L'assurée a

souligné que le Kineret® était utilisé depuis le 8 mars 2002 en Europe pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, qui était une maladie inflammatoire à l'instar de la FMF. L'assurée a repris l'argumentation développée dans son courrier du 3 novembre 2010 en précisant que l'indemnisation s'imposait même si la spécialité pharmaceutique était prescrite en vertu d'une autorisation à titre compassionnel ou d'orphan use. Aucun médicament indiqué pour le traitement de la FMF ne figurait sur la liste des spécialités et il n'existait dès lors pas de traitement couvert par l'assurance obligatoire des soins selon les règles ordinaires. Le traitement de cette pathologie supposait donc par principe une prise en charge exceptionnelle, et le choix se limitait à la colchicine et au Kineret®. Depuis janvier 2010, elle supportait seule les frais de traitement par Kineret®, qui s'élevaient à 10'000 fr. et 314 fr. 50 de frais de port, soit un montant de l'ordre de 10'000 fr. par année. L'assurance avait violé son devoir d'instruire d'office les faits en concluant à une rémission spontanée et en n'examinant pas l'utilité thérapeutique du Kineret®, qui était une question de fait. La décision était dès lors arbitraire. Compte tenu de ce vice de forme, l'opposition devait être admise et des dépens alloués au vu des importantes recherches que l'assurée avait dû faire. L'assurée a produit les documents suivants à l'appui de son opposition: a. " Familial Mediterranean fever ", article de Eldad BEN-CHETRIT et Micha LEVY paru dans THE LANCET de février 1998 dont il ressort notamment que la colchicine est le traitement de choix pour la FMF; b. " Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky ", article de R. GATTRINGER et al. signalant le traitement efficace à base d'Anakinra de deux patientes; c. " Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene ", article de Mordechai PRAS; d. " Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement ", article de Tilmann KALLINICH et al. dont les auteurs signalent que la colchicine est le seul traitement effectif dans la prophylaxie des attaques de FMF et d'amyloïdose chez les enfants et les adolescents; e. " Anti-Interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine ", article de Seza ÖZEN et al. rapportant le cas de six patients traités à l'anakinra avec de bons résultats; f. " Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient ", article de I. MITROULIS évoquant le cas d'un patient résistant à la colchicine et traité avec succès à l'anakinra; g. " The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever ", article de Lorenzo CALLIGARIS et al., faisant état de bons résultats obtenus chez une adolescente résistante à la colchicine grâce à l'anakinra; h. " Anti-IL treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease ", article de Yelda BILGINER constatant des résultats satisfaisants après l'administration d'anakinra et de colchicine chez une adolescente atteinte de FMF et de la maladie de Behcet; i. " Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra ", article de John W. ROWE, suggérant l'efficacité de l'anakinra pour le traitement de la FMF chez les patients résistants ou intolérants à la colchicine; j. " Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra ", article de Loes M. KUIJK et al. constatant l'efficacité de l'anakinra chez un adolescent ne répondant pas à la colchicine; k. " Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever ", article de Nüfer ALPAY et al. observant que le traitement à l'anakinra pourrait être sûr et efficace chez les patients résistants à la colchicine ayant subi une transplantation rénale; l. " The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production ", article de Jae Jim CHAE et al., établissant une

interaction entre la pyrine et la caspase-1; m. plusieurs publications traitant de l'efficacité de l'anakinra dans le traitement d'autres pathologies telles que le syndrome Muckle-Wells et le syndrome PAPA; n. le récapitulatif des commandes de Kineret® par le Pr L_____ et ses factures à l'assurée pour un montant total de 10'000 fr. ainsi qu'une facture de frais de port pour la livraison de la préparation pour un montant de 126 fr. 32 et une facture pour les frais de port de pénicilline pour 188 fr. 22, toutes deux adressées au Pr L_____; o. l'extrait du site internet de la EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) indiquant que l'utilisation du Kineret® a été autorisée dans l'Union européenne dès le 8 mars 2002. 13. Le 2 mai 2011, l'assurance a requis de swissmedic que ce dernier indique si l'utilité thérapeutique du Kineret® avait été examinée et quels éléments avaient été pris en compte lors de l'octroi de l'autorisation spéciale au Pr L_____. 14. Swissmedic s'est déterminé par courrier du 6 mai 2011 en précisant que l'autorisation délivrée n'était pas une autorisation de durée limitée au sens de la législation sur les médicaments et les dispositifs médicaux mais une autorisation spéciale permettant à son destinataire d'importer du Kineret® durant douze mois. Aucune autorisation de durée limitée de distribution et de remise de médicaments n'avait été accordée pour le Kineret®. Swissmedic ne disposait dès lors pas de résultats d'études qui lui auraient permis d'analyser l'utilité thérapeutique de cette préparation, l'autorisation octroyée en l'espèce étant délivrée sans que le requérant ne doive fournir de documentation scientifique. 15. Le même jour, l'assurance a demandé à son médecin-conseil, le Dr N_____, spécialiste FMH en médecine interne, de se prononcer sur le risque d'amyloïdose dans le cas d'une FMF et de préciser si cette pathologie devait être considérée comme une maladie mortelle au regard de ce risque. Le Dr N_____ était également invité à confirmer s'il était exact que la FMF n'était plus fatale après 40 ans, à préciser si la FMF entraînait des problèmes de santé graves et chroniques et à se déterminer sur l'utilité thérapeutique élevée du Kineret®. 16. Le Dr N_____ a indiqué dans son avis du 16 mai 2011 que l'amyloïdose pouvait survenir jusque dans 25 % des cas de FMF mais que son incidence était très différente selon les régions (25 % en Israël, beaucoup plus rare aux États-Unis). On ignorait les raisons de ces différences, peut-être dues à des facteurs environnementaux ou à des différences génétiques. L'amyloïdose était une maladie potentiellement fatale, le traitement par colchicine ayant permis une diminution drastique de la mortalité. Les symptômes de la FMF étaient très pénibles pour les patients et les crises duraient deux à trois jours. L'amyloïdose devait être considérée comme une maladie dangereuse, voire mortelle. L'efficacité du Kineret® était démontrée par des études de cas, tant sur les symptômes aigus qu'en thérapie quotidienne, si bien qu'il pouvait être considéré comme une alternative thérapeutique en cas de non réponse ou de résistance à la colchicine. La colchicine était inefficace dans environ 10 % des cas. Toutefois, de grandes études randomisées manquaient et le degré de preuve scientifique restait très limité. 17. Par courrier du 25 mai 2011, l'assurée a affirmé que seule une expertise thérapeutique serait à même de confirmer le bénéfice thérapeutique du Kineret® dans son cas et a demandé à l'assurance de se déterminer à ce sujet. 18. L'assurance a écarté l'opposition par décision du 19 juillet 2011. Elle a rappelé que pour être inscrits dans la liste exhaustive des spécialités à charge de l'assurance obligatoire des soins, les médicaments devaient être au bénéfice d'une autorisation de swissmedic et que tel n'était pas le cas du Kineret®. La jurisprudence prévoyait deux exceptions à l'obligation de prise en charge des seuls médicaments figurant dans la liste des spécialités pour autant qu'il existe des motifs sérieux et que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique notable. La première visait les complexes thérapeutiques, la seconde l'absence d'alternative de

traitement pour une maladie potentiellement fatale ou entraînant des problèmes de santé graves et chroniques. L'assurance a soutenu que la FMF n'était pas une maladie mortelle dès lors que le décès n'était pas dû à cette pathologie mais au risque très restreint d'amyloïdose, non réalisé en l'espèce. La FMF n'entraînait pas non plus de problèmes de santé graves et chroniques puisque les patients pouvaient mener une vie pratiquement normale entre les crises. L'assurance a indiqué que la colchicine figurait dans la liste des médicaments sous le nom de colchicinum Ph. Eur. et a rappelé qu'en cas d'intolérance à ce principe actif, un dosage plus faible pouvait être administré, ce qui n'avait pas été tenté en l'espèce. L'assurance a toutefois admis que la colchicine avait été administrée en-dessous de la posologie recommandée, comme cela ressortait des déclarations du Pr L_____, et que l'exigence d'absence d'alternative thérapeutique était dès lors remplie. Elle a en revanche soutenu qu'il n'y avait pas de preuves de l'efficacité du Kineret®, notamment sur ses effets à long terme pour les personnes atteintes d'amyloïdose. Si la question du bénéfice thérapeutique relevait des faits, le point de savoir s'il y avait un bénéfice thérapeutique notable est une question de droit, de même que celle de l'efficacité d'un traitement. L'assurance a souligné que les arguments qui l'avaient conduite à refuser la prise en charge du Kineret® dans sa décision portaient sur le bénéfice thérapeutique dans le cas concret et auraient dès lors dû faire l'objet de mesures d'instruction approfondies. Elle ne contestait toutefois plus l'existence d'un tel bénéfice et l'expertise requise par l'assurée n'était dès lors plus nécessaire. Une telle expertise ne suffirait d'ailleurs pas à justifier une utilité thérapeutique notable, qui ne pouvait être admise en fonction d'un cas individuel mais seulement sur la base d'une efficacité générale. Certains des articles médicaux produits par l'assurée à l'appui de son opposition concernaient des pathologies autres que la FMF et ne pouvaient dès lors être pris en compte. Les autres articles concernaient des cas où le traitement par anakinra était administré parallèlement à la colchicine. Les cas présentaient tous une résistance à la colchicine, ce qui n'est pas le cas de l'assurée. Certains articles avaient trait à des malades présentant des comorbidités ou une amyloïdose, ce qui n'était pas non plus le cas de l'assurée, et plusieurs de ces études étaient consacrées à des enfants ou des adolescents. Ainsi, les études versées au dossier portaient sur des situations différentes de celle de l'assurée et le nombre de cas examinés était trop restreint pour retenir un bénéfice thérapeutique notable pour le traitement de la FMF. Le concept de bénéfice thérapeutique notable relevait en effet du droit des médicaments et supposait des études cliniques sur un grand nombre de patients. L'assurance a souligné qu'il ne lui appartenait pas de démontrer l'existence d'un tel bénéfice notable dès lors que les assureurs sont seulement tenus de prouver que des prestations ne sont pas à leur charge lorsqu'il existe une présomption que tel est le cas. Le Kineret® n'étant pas une préparation obligatoirement à sa charge, il n'y avait pas de telle présomption en l'espèce. 19. A la demande de l'assurée, le Pr O_____, médecin adjoint au Service d'immunologie et d'allergologie des HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENÈVE (HUG), s'est déterminé par courrier du 2 septembre 2011 sur plusieurs questions ayant trait à l'efficacité du Kineret®. Il a notamment indiqué que le Kineret® avait la capacité d'agir sur les symptômes de la FMF indépendamment de la colchicine et a fortiori chez les patients intolérants à cette substance, citant trois cas rapportés par la doctrine médicale d'adultes atteints de FMF et traités exclusivement au Kineret® de manière satisfaisante. Il a précisé qu'il n'existait aucun lien entre le mécanisme d'action de la colchicine et celui du Kineret®, ce médicament exerçant son action indépendamment d'une résistance ou d'une intolérance à la colchicine. Invité à décrire l'efficacité du Kineret® sur le traitement des symptômes de la FMF lorsque les

patients ne présentaient pas d'amyloïdose ou d'autre comorbidité, le Pr O_____ a exposé que le Kineret® agissait en amont sur la cause de la déposition de l'amyloïde et non directement sur l'amyloïde. S'agissant des différences dans les effets thérapeutiques du médicament selon l'âge des patients (enfants ou adultes), ce spécialiste a fait état de plusieurs cas de personnes adultes ayant bien répondu au Kineret® évoqués dans la littérature. S'il a noté que la masse corporelle pouvait jouer un rôle dans l'efficacité de cette préparation, il suffirait d'adapter les doses pour les adultes. L'âge des personnes soignées avec du Kineret® était dès lors sans portée sur ses effets thérapeutiques. Quant à l'efficacité du Kineret® dans la prévention d'une amyloïdose chez des patients atteints de la FMF et résistants à la colchicine, le Pr O_____ a souligné que le Kineret® avait le potentiel de prévenir la survenance de l'amyloïdose grâce à l'inhibition de l'action de l'IL-1 produite en excès dans la FMF. Cette action était indépendante de celle de la colchicine et avait toute sa place pour prévenir l'amyloïdose ou réduire les taux sériques de la SSA. En conclusion, il a ajouté que les connaissances acquises dans la pathophysiologie de la FMF et les observations cliniques chez des patients atteints de FMF ou d'autres pathologies liées à des anomalies de l'inflammasome permettaient de conclure que l'utilisation du Kineret® est justifiée chez les personnes souffrant de FMF et ne tolérant pas la colchicine ou y étant résistantes. 20. Par acte du 14 septembre 2011, l'assurée a interjeté recours contre la décision de l'assurance. Elle conclut, sous suite de dépens, préalablement à la mise en oeuvre d'une expertise destinée à démontrer l'effet du Kineret® pour le traitement de la FMF chez des patients intolérants à la colchicine et au fond à la prise en charge par l'intimée des coûts du traitement par Kineret® dès la date de début du traitement. Sur la question de l'utilité thérapeutique, la recourante rappelle que la jurisprudence requiert de procéder à une appréciation globale couvrant tant le cas concret que ceux d'autres patients. L'utilité thérapeutique doit être admise si le médicament améliore l'état de santé sans entraîner les effets secondaires indésirables induits par les autres médicaments disponibles. Le bénéfice thérapeutique ne doit en revanche pas ressortir d'études cliniques randomisées et contrôlées lorsque la maladie est rare dès lors que ce type de données n'existe généralement pas dans un tel cas. La preuve du bénéfice thérapeutique est alors soumise à des exigences moins strictes et on doit l'admettre si l'effet clinique existe au-delà du cas particulier. La recourante soutient qu'il ne fait aucun doute que le Kineret® amène un bénéfice thérapeutique notable dans le traitement de la FMF à la lecture des références médicales, qui démontrent son efficacité dans la prévention tant des symptômes de la FMF que de ses complications. Ces données sont suffisantes compte tenu du fait que la FMF est une maladie rare et que le nombre de patients résistants ou intolérants à la colchicine est faible. Le bénéfice thérapeutique du Kineret® pour le traitement de la FMF chez des patients résistants à la colchicine ressort également des conclusions de l'expertise du Pr O_____, qui a admis l'efficacité de cette préparation indépendamment de l'âge ou du fait que le traitement soit associé à la colchicine. L'avis du Pr O_____ démontre que les arguments médicaux de l'intimée sont dépourvus de pertinence et aucun élément du dossier ne permet d'exclure l'efficacité du Kineret® pour le traitement de la FMF chez des patients intolérants à la colchicine. L'avis du Dr N_____ confirme par ailleurs l'existence d'un bénéfice thérapeutique notable. La réserve émise par ce médecin quant au degré de preuve scientifique ne modifie pas cette appréciation dès lors que cette notion s'apprécie selon des exigences moins strictes pour les maladies rares. Son utilité thérapeutique doit dès lors être reconnue tant pour la recourante que de façon générale. La décision querellée est arbitraire en retenant le contraire. La recourante allègue que l'intimée a désormais admis que la FMF

est suffisamment grave pour justifier le remboursement d'un médicament ne figurant pas sur la liste des spécialités et qu'elle ne conteste plus son intolérance à la colchicine et le bénéfice thérapeutique notable du Kineret® dans son cas, ni le fait que le Kineret® constitue la seule possibilité thérapeutique pour elle. La recourante réaffirme qu'aucun traitement indiqué pour la FMF ne figure sur la liste des spécialités et que les conditions posées par la jurisprudence pour la prise en charge d'un médicament par l'assurance obligatoire des soins sont remplies. Les frais élevés de traitement ne suffisent pas à refuser sa prise en charge pour des raisons d'économie, ce que l'intimée n'avance d'ailleurs pas. La recourante allègue également que l'intimée ne s'est pas pliée à son obligation d'instruire le cas d'office et qu'elle a elle-même dû requérir une expertise auprès du Pr O_____. Elle requiert que les frais liés à la mise en oeuvre de l'expertise soient pris en considération dans les dépens, dans la mesure où celle-ci est pertinente pour juger de l'issue du litige. La recourante joint notamment à son recours le rapport du Pr O_____ et la facture de 1'000 fr. relative à la rédaction de son expertise. 21. Dans sa réponse du 11 novembre 2011, l'intimée conclut au rejet du recours. Elle allègue que selon la jurisprudence, un bénéfice thérapeutique ne peut être admis en l'absence d'études cliniques au seul motif qu'il existe dans un cas concret. Elle ajoute que le fait que le Kineret® se soit révélé efficace dans plusieurs cas individuels n'est pas suffisant dès lors que l'utilité thérapeutique générale doit être admise non pas en fonction du nombre de cas mais de la qualité des données collectées. Cette approche résulte de la législation sur les produits thérapeutiques qui prévoit que des résultats intermédiaires d'études cliniques doivent démontrer que l'utilisation du médicament aura une utilité thérapeutique élevée. L'étude clinique n'est pas définie mais elle est régie par la législation sur les produits thérapeutiques. Selon les dispositions légales, les essais cliniques sont définis comme toute étude réalisée sur l'être humain et visant à vérifier de manière systématique la sécurité, l'efficacité et d'autres propriétés d'un produit thérapeutique ou la biodisponibilité. Or, les notions de vérification systématique et de but font défaut dans les études de cas individuels. L'intimée cite la jurisprudence dont elle déduit qu'il y a lieu de s'écarter du cas individuel et de procéder à une vérification systématique de la sécurité, de l'efficacité et d'autres propriétés du médicament en question. Le fait que les exigences soient moins élevées pour les maladies rares ne signifie pas qu'on puisse se passer de cette vérification. Partant, les études de cas invoqués par la recourante ne sont pas suffisantes sans observations sur l'utilité thérapeutique élevée. Il n'existe donc aucune situation exceptionnelle reconnue par la jurisprudence justifiant une prise en charge du Kineret®. 22. Dans sa réplique du 1^{er} décembre 2011, la recourante persiste dans ses conclusions. Elle allègue que l'intimée ne prétend plus que les références scientifiques ne correspondent pas à sa situation et soutient que le bénéfice thérapeutique notoire doit être admis à teneur des connaissances scientifiques actuelles, ressortant tant des publications scientifiques produites que de l'expertise du Pr O_____. Elle conteste la position de l'intimée en réaffirmant que le bénéfice thérapeutique d'un médicament ne doit pas être démontré par des essais cliniques en présence d'une maladie rare qui rend la réalisation d'une étude randomisée difficile. A défaut, les patients souffrant de maladies orphelines ne pourraient jamais être traités par des préparations pharmaceutiques. En l'espèce, la FMF est une maladie très rare qui peut dans 90 à 95 % des cas être traitée par la colchicine. Le recrutement d'un nombre de patients suffisant pour une étude serait donc impossible. Elle allègue que l'observation systématique est caractéristique d'un essai clinique qui ne peut être exigé en l'espèce. Partant, la position de l'intimée est insoutenable, puisqu'elle revient à exclure la prise en charge

médicamenteuse de la recourante au seul motif que celle-ci souffre d'une maladie rare. Elle joint à son écriture un résumé de publication de M. TUNCA et al. intitulé *Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases*, relevant que la FMF touche environ 0.1 % de la population arménienne, turque, arabe et juive non ashkénaze.

23. Dans sa duplique du 21 décembre 2011, l'intimée conteste avoir admis que les cas rapportés par la littérature médicale sont identiques à celui de la recourante. Elle affirme que sa décision est conforme à la jurisprudence sur l'utilisation off label en cas de maladie rare.

24. Copie de cette écriture a été transmise à la recourante par pli du 22 décembre 2011.

25. Sur ce, la cause a été gardée à juger. EN DROIT 1. Conformément à l'art. 134 al. 1 let. a ch. 4 de la loi sur l'organisation judiciaire du 26 septembre 2010 (LOJ; RS E 2 05) en vigueur depuis le 1 er janvier 2011, la Chambre des assurances sociales de la Cour de justice connaît en instance unique des contestations prévues à l'art. 56 de la loi fédérale sur la partie générale du droit des assurances sociales du 6 octobre 2000 (LPGA; RS 830.1) relatives à la loi fédérale sur l'assurance-maladie du 18 mars 1994 (LAMal; RS 832.10). Sa compétence pour juger du cas d'espèce est ainsi établie.

2. La LPGA, entrée en vigueur le 1 er janvier 2003 est applicable. Sur le plan matériel, l'ordonnance sur l'assurance-maladie (OAMal ; RS 832.102) a subi certaines modifications entrées en vigueur le 1 er mars 2011, soit avant la décision sur opposition. En cas de changement de règles de droit, la législation applicable reste celle qui était en vigueur lors de la réalisation de l'état de fait qui doit être apprécié juridiquement ou qui a des conséquences juridiques, sous réserve de dispositions particulières de droit transitoire (ATF 130 V 445, consid. 1.2.1; ATFA non publié U 18/07 du 7 février 2007, consid. 1.2). Partant, le droit à la prise en charge du Kineret® avant le 1 er mars 2011 se détermine en principe selon l'ancien droit et selon les nouvelles dispositions dès cette date. Les nouvelles dispositions de l'OAMal ne constituent toutefois qu'une version partiellement codifiée de la jurisprudence relative à la prise en charge de médicaments, de sorte qu'il n'en découle guère de modification du point de vue matériel.

3. Interjeté dans les forme et délai prévus par la loi, le recours est recevable (art. 56 ss LPGA).

4. Le litige porte sur la question de savoir si l'assurance obligatoire des soins doit prendre en charge le médicament Kineret®.

5. Selon l'art. 25 LAMal, l'assurance obligatoire des soins assume le coût des prestations qui servent à diagnostiquer ou à traiter une maladie et ses séquelles. Ces prestations comprennent notamment les analyses, médicaments, moyens et appareils diagnostiques ou thérapeutiques prescrits par un médecin ou, dans les limites fixées par le Conseil fédéral, par un chiropraticien. Les prestations mentionnées à l'art. 25 LAMal doivent être efficaces, appropriées et économiques (art. 32 al. 1 LAMal). L'efficacité, l'adéquation et le caractère économique des prestations sont réexaminés périodiquement (art. 32 al. 2 LAMal). L'efficacité doit être démontrée selon des méthodes scientifiques (art. 32 al. 1 LAMal). Une prestation est efficace lorsqu'on peut objectivement en attendre le résultat thérapeutique visé par le traitement de la maladie, à savoir la suppression la plus complète possible de l'atteinte à la santé somatique ou psychique (ATF 130 V 532 consid. 2.2; 128 V 159 consid. 5c/aa). L'efficacité d'un médicament - soit son utilité thérapeutique - doit être démontrée de manière scientifique. A cet égard, il ne suffit pas de se fonder sur les résultats concrets du traitement dans un cas isolé mais bien d'apprécier l'efficacité des résultats obtenus par un traitement de manière générale et non en fonction d'un cas isolé. En sus des méthodes purement scientifiques, on peut également se fonder par exemple sur des statistiques. L'essai clinique est la méthode la plus fiable pour amener la preuve de l'efficacité, mais les effets d'une thérapie doivent pouvoir être constatés de manière

objective, le résultat doit être reproductible, et le lien de causalité entre l'agent thérapeutique et son effet doit être démontré (ATF 133 V 115 consid. 3.2.1). En matière de formation scolaire spéciale de l'assurance-invalidité, le Tribunal fédéral a par exemple admis que le caractère scientifiquement reconnu d'une méthode pouvait ressortir d'une expertise ou de la littérature spécialisée (ATF 123 V 53 consid. 2 b/cc). Si la notion du caractère scientifiquement reconnu a été remplacée par celle de l'efficacité lors de la révision de l'assurance-maladie afin de tenir compte des traitements relevant de médecines complémentaires (Message concernant la révision de l'assurance-maladie du 6 novembre 1991, FF 1992 77 p. 140), cette jurisprudence reste néanmoins valable en tant qu'elle porte sur la nature des preuves scientifiques admissibles. Le caractère approprié s'apprécie en fonction du bénéfice diagnostique ou thérapeutique de l'application dans le cas particulier, en tenant compte des risques qui y sont liés au regard du but thérapeutique (ATF 127 V 138 consid. 5). Le caractère approprié relève en principe de critères médicaux et se confond avec la question de l'indication médicale: lorsque l'indication médicale est clairement établie, le caractère approprié de la prestation l'est également (ATF 125 V 95 consid. 4a ; ATFA K 94/04 du 26 septembre 2005, consid. 3.2). Le critère de l'économicité concerne le rapport entre les coûts et le bénéfice de la mesure, lorsque dans le cas concret différentes formes ou méthodes de traitement efficaces et appropriées entrent en ligne de compte pour combattre une maladie (ATF 127 V 138 consid. 5). Ces critères doivent également s'appliquer lorsqu'il s'agit de déterminer sous l'angle de l'efficacité, laquelle de deux mesures médicales entrant alternativement en ligne de compte doit être choisie au regard de la prise en charge par l'assurance obligatoire des soins (ATF 130 V 304 consid. 6.1). 6. a) Sur la base de la délégation de compétence de l'art. 33 al. 1 et 5 LAMal, le Conseil fédéral, soit pour lui le Département fédéral de l'intérieur, a établi la liste des prestations fournies par des médecins dont les coûts ne sont pas à la charge de l'assurance obligatoire ou ne le sont qu'à certaines conditions (art. 33 let. a OAMal, art. 1 de l'ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie du 29 septembre 1995 [Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS ; RS 832.112.31] et son annexe 1). Les assureurs ne peuvent, au titre de l'assurance obligatoire, prendre en charge d'autres frais que ceux prévus par la loi (art. 34 al. 1 LAMal). b) Conformément à l'art. 52 al. 1 let. b LAMal (en corrélation avec les art. 34 et 37e OAMal), l'Office fédéral de la santé publique, après avoir consulté la Commission fédérale des médicaments et conformément aux principes des art. 32 al. 1 et 43 al. 6 LAMal, établit une liste, avec des prix, des préparations pharmaceutiques et des médicaments confectionnés (liste des spécialités, annexe 4 de l'OPAS). Aux termes de l'art. 73 OAMal, l'admission dans une liste peut être assortie d'une limitation; celle-ci peut notamment se rapporter à la quantité ou aux indications médicales. De telles limitations constituent des instruments de contrôle de l'économicité et non pas une forme de rationalisation des prestations (RAMA 2001 p. 158 consid. 2d; Gebhard EUGSTER, *Krankenversicherung*, in : *Schweizerisches Bundesverwaltungsrecht (SBVR), Soziale Sicherheit*, p. 101, n. 436). Elles ont également pour but d'exclure ou de limiter la possibilité d'utiliser de manière abusive des médicaments de la liste des spécialités (ATF 129 V 32 consid. 5.2). 7. La liste des spécialités a un caractère à la fois exhaustif et contraignant. La prise en charge par l'assurance-maladie obligatoire d'une prestation correspondant à une analyse, un appareil ou un moyen, ou encore un produit thérapeutique suppose en principe que l'analyse, respectivement le moyen, l'appareil ou le médicament en cause, figure dans la liste des analyses (LAna, annexe 3 de l'OPAS), respectivement la liste des moyens et appareils (LiMA, annexe de

l'OPAS) ou la liste des spécialités. En d'autres termes, le système légal exclut la prise en charge par l'assurance obligatoire des soins d'une prestation sous forme d'analyse, d'appareil, de moyen ou encore de produit thérapeutique si elle n'est pas mentionnée dans la LAna, respectivement la LiMA ou la liste des spécialités (RAMA 2003 p. 299, consid. 3.2 ; ATFA K 147/06 du 9 janvier 2008, consid. 4.1). En particulier, même si un médicament, qui ne figure pas sur la liste des spécialités (ou la liste des médicaments avec tarif) est prescrit par un médecin et est efficace, approprié et économique au sens de l'art. 32 al. 1 LAMal, il n'a pas à être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (ATF 134 V 83 consid. 4.1). 8. a) Les conditions de mise sur le marché d'un médicament sont réglées notamment par la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPTh ; RS 812.21) et se rapportent toujours à des indications médicales précises. La prescription d'un médicament pour des indications autres que celles prévues par l'autorisation et reprises dans le Compendium suisse des médicaments, dite prescription "hors étiquette" ou off label, n'est en principe pas soumise à l'obligation de remboursement par l'assurance-maladie (ATF 130 V 542 consid. 5.4.2 et 6). Des exceptions à ce principe existent lorsqu'il y a un complexe thérapeutique ou dans le cas d'une maladie potentiellement fatale ou entraînant des problèmes de santé graves et chroniques et pour laquelle il n'existe pas d'autre traitement efficace (ATF 136 V 395 consid. 5.2). Dans ce dernier cas, le médicament doit toutefois présenter une utilité thérapeutique importante (ATFA K 83/04 du 2 mai 2005, consid. 2.2). Ces conditions sont également applicables à l'obligation de prise en charge dans le cas des indications orphelines. Les orphan drugs sont des médicaments qui ne sont pas autorisés en Suisse et sont utilisés dans le traitement de maladies rares (EUGSTER, op. cit., n. 354 p. 515). b) En ce qui concerne les orphan drugs, les exigences ayant trait au caractère efficace, approprié et économique de la préparation doivent également être remplies. La notion de l'utilité thérapeutique élevée s'analyse de la même manière que celle qui prévaut en matière d'autorisations de durée limitée pour la distribution ou la remise de médicaments contre des maladies mortelles non autorisés au sens de l'art. 9 al. 4 LPTh (ATF 9C_56/2008 du 6 octobre 2008, consid. 2.3). Une telle autorisation suppose que des résultats intermédiaires d'études cliniques indiquent que l'utilisation du médicament procurera un bénéfice thérapeutique notable (art. 19 al. 1 let. c de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce [OASMéd; RS 812.212.23]). L'autorisation visée à l'art. 9 al. 4 LPTh a ainsi pour but de permettre exceptionnellement l'accès immédiat à un médicament contre une maladie mortelle lorsqu'il n'existe pas d'autre possibilité thérapeutique, accès que la procédure complète, longue et laborieuse, rendrait impossible (ATF 2A.469/2003 du 6 septembre 2004, consid. 3.3). Les médicaments importants pour des maladies rares bénéficient d'une procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché (art. 15 al. 1 let. f LPTh). Cette simplification vise la documentation requise pour l'autorisation (Gerhard SCHMID/Felix UHLMANN in Heilmittelgesetz, Basler Kommentar, n. 15 ad art. 14). L'art. 26 al. 1 OASMéd prévoit ainsi que l'institut tiendra dûment compte de la rareté de la maladie à traiter et de la difficulté qui en découle de conduire des essais cliniques selon l'art. 5 ou 11 de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments [OEMéd; RS 812.212.22]) dans l'optique des exigences relatives à la documentation scientifique requise pour l'autorisation. Le commentaire de swissmedic précise en ce qui concerne les demandes d'autorisation pour un médicament important contre les maladies rares que l'examen des données tant

précliniques que cliniques tient compte de la rareté de la maladie. D'une part, on prend en considération la taille réaliste que peut avoir une étude clinique au vu de la rareté de la maladie ainsi que le fait que les investissements consentis pour ces médicaments peuvent être extrêmement réduits à cause du marché cible restreint. Mais cela ne signifie pas pour autant que l'on puisse déposer un dossier superficiel, incomplet ou insuffisant scientifiquement pour l'autorisation d'un médicament orphelin. D'autre part, swissmedic acceptera pour les médicaments orphelins des résultats déjà publiés à la place de rapports d'étude exhaustifs (Commentaires sur les médicaments orphelins, swissmedic, p. 3). Il convient en effet de souligner que l'autorisation est une procédure coûteuse pour un fabricant. Dans le cas de maladies rares, une entreprise pharmaceutique n'aura guère de motivation à développer un médicament et à mener à bien la procédure d'autorisation, dans la mesure où elle sait d'avance que le nombre de patients concernés est trop restreint pour amortir de tels coûts. Partant, si on appliquait aux orphan drugs les critères permettant l'autorisation et la prescription des autres médicaments, cela aurait en pratique pour effet que les patients souffrant de maladies rares ne pourraient être traités, ce qui serait choquant (Frank Th. PETERMANN, *Rechtliche Betrachtungen zum Off-Label Use von Pharmazeutika*, in *Health Insurance Liability Law [HILL]*, 2007, article 2, nn. 14 et 15).

S'agissant de la prise en charge des orphan drugs, le Tribunal fédéral a admis qu'en raison de la rareté des maladies concernées et de l'absence de procédure d'autorisation, il n'existe pas autant de résultats scientifiques que pour les autres médicaments et que les critères prévalant pour la preuve de l'efficacité ne peuvent être appliqués aussi strictement que pour l'intégration dans la liste des spécialités. S'il n'existe pas d'études cliniques démontrant une efficacité thérapeutique, une telle efficacité ne peut cependant être admise au seul motif qu'un résultat a été obtenu dans le cas concret (ATF 136 V 395 consid 6.5).

c) A la suite de l'adoption du postulat 10.3261 "Prise en charge des médicaments hors étiquette et maladies orphelines" déposé par le Conseiller aux États Didier BERBERAT, le Conseil fédéral a accepté de modifier l'OAMal afin d'y intégrer les exceptions reconnues par le Tribunal fédéral au principe de la liste afin de donner un signal sur l'importance de la mise en pratique de ces exceptions (BO 2010 CE 843). Il a ainsi édicté l'art. 71a et 71b OAMal, entrés en vigueur le 1^{er} mars 2011. L'art. 71a OAMal régit désormais la prise en charge des coûts d'un médicament admis dans la liste des spécialités et utilisé pour d'autres indications que celles autorisées dans l'information professionnelle ou prévues par la limitation. La teneur de l'alinéa premier est la suivante: l'assurance obligatoire des soins prend en charge les coûts d'un médicament admis dans la liste des spécialités et utilisé pour une autre indication que celle autorisée par l'institut ou prévue par la limitation fixée dans la liste des spécialités, au sens de l'art. 73, si: l'usage du médicament constitue un préalable indispensable à la réalisation d'une autre prestation prise en charge par l'assurance obligatoire des soins et que celle-ci est largement prédominante (let. a); ou si l'usage du médicament permet d'escompter un bénéfice élevé contre une maladie susceptible d'être mortelle pour l'assuré ou de lui causer des problèmes de santé graves et chroniques et que, faute d'alternative thérapeutique, il n'existe pas d'autre traitement efficace autorisé (let. b). Elle prend en charge les coûts du médicament seulement si l'assureur a donné une garantie spéciale après avoir consulté le médecin-conseil (art. 71a al. 2). Le rapport entre la somme à rembourser et le bénéfice thérapeutique du médicament doit être adéquat. L'assureur fixe le montant du remboursement. Le prix maximal est celui qui figure dans la liste des spécialités (art. 71a al. 3). L'art. 71b OAMal régleme la prise en charge des coûts d'un médicament ne figurant pas dans la liste des spécialités. Il dispose que l'assurance obligatoire des soins

prend en charge les coûts d'un médicament prêt à l'emploi autorisé par l'institut lorsqu'il ne figure pas sur la liste des spécialités et qu'il est utilisé pour les indications mentionnées sur la notice ou en dehors de celles-ci, si les conditions mentionnées à l'art. 71 a, al. 1, let. a ou b, sont remplies (al. 1). Elle prend en charge les coûts d'un médicament non autorisé par l'institut mais pouvant être importé selon la LPT si les conditions mentionnées à l'art. 71 a, al. 1, let. a ou b, sont remplies et que le médicament est autorisé pour l'indication correspondante par un Etat ayant institué un système équivalent d'autorisation de mise sur le marché reconnu par l'institut (al. 2). Elle prend en charge les coûts du médicament (al. 3). Ces nouvelles dispositions sont certes plus restrictives que la jurisprudence dès lors qu'elles exigent notamment que le médicament ait été autorisé pour une indication similaire dans un autre pays, ce qui ne ressort pas expressément de la jurisprudence qu'elles étaient censées codifier. Elles n'affectent cependant pas la portée des exceptions consenties par la jurisprudence dans les cas qu'elles ne règlent pas expressément, par exemple celui d'un médicament autorisé à l'étranger pour une utilisation thérapeutique différente de celle à laquelle il est destiné dans le cas d'espèce. 9. Le juge des assurances sociales fonde sa décision, sauf dispositions contraires de la loi, sur les faits qui, faute d'être établis de manière irréfutable, apparaissent comme les plus vraisemblables, c'est-à-dire qui présentent un degré de vraisemblance prépondérante. Il ne suffit donc pas qu'un fait puisse être considéré seulement comme une hypothèse possible. Parmi tous les éléments de fait allégués ou envisageables, le juge doit, le cas échéant, retenir ceux qui lui paraissent les plus probables (ATF 126 V 353 consid. 5b; 125 V 193 consid. 2). Aussi n'existe-t-il pas, en droit des assurances sociales, un principe selon lequel l'administration ou le juge devrait statuer, dans le doute, en faveur de l'assuré et le défaut de preuve va au détriment de la partie qui entendait tirer un droit du fait non prouvé (ATF 126 V 319 consid. 5a; ATF I 339/03 du 19 novembre 2003, consid. 2). La requérante requiert la mise en oeuvre d'une expertise afin de déterminer l'efficacité du médicament litigieux chez les patients atteints de FMF et résistants ou intolérants à la colchicine. Si la garantie constitutionnelle du droit d'être entendu confère notamment à un justiciable le droit de faire administrer des preuves essentielles (ATF 127 V 431 consid. 3a), ce droit ne s'étend pas à la mise en oeuvre d'études de l'ampleur et de la nature de celles qu'un fabricant de produits thérapeutiques est censé fournir à l'appui d'une procédure tendant à la commercialisation en Suisse d'une préparation donnée. En effet, le juge n'a pas à se substituer aux entreprises pharmaceutiques. De plus, l'administration d'un tel mode de preuve par le juge des assurances sociales reviendrait à contourner le principe selon lequel seuls les médicaments de la liste des spécialités sont remboursés, puisqu'il suffirait à un justiciable de requérir du juge qu'une telle étude soit diligentée chaque fois qu'un médicament n'est pas pris en charge car il ne figure pas sur la liste. La requête d'expertise de la requérante doit dès lors être refusée et le point de savoir si le Kineret[®] présente un bénéfice thérapeutique notoire dans le cas de la FMF doit être examiné en fonction des données à disposition de la Cour de céans. Il convient encore à cet égard de rappeler que déterminer s'il existe une utilité thérapeutique est une question de fait. En revanche, savoir s'il y a utilité thérapeutique élevée est une question de droit (ATF 136 V 395 consid. 6.3). 10. S'agissant des indications du Kineret[®], la Cour de céans relève ce qui suit. Selon le résumé de l'european public assessment report de cette préparation établi par l'EMA, ce médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché depuis le 8 mars 2002 et est utilisé dans le traitement des symptômes de l'arthrite rhumatoïde, en combinaison avec le méthroxate chez les patients qui ne réagissent pas au méthroxate seul. Son utilisation a fait l'objet de trois

études portant sur 1'388 patients au total. Quant à son utilisation dans le traitement de la FMF chez la recourante, il ressort clairement des indications du Pr L _____, qu'il n'y a pas lieu de mettre en doute que le KineretÒ est la seule thérapie possible pour la recourante compte tenu de son intolérance à la colchicine. Bien que les allégations de l'intimée soient peu claires à ce sujet, elle ne semble plus le nier. Par ailleurs, contrairement à ce que l'intimée affirme, il est incontestable que la FMF est potentiellement mortelle en raison des complications qu'elle est susceptible d'entraîner, comme le relève au demeurant son médecin-conseil dans son avis du 16 mai 2011. Il est sans pertinence que le décès soit dû à une complication de la maladie plutôt qu'à la pathologie en tant que telle, dès lors que le médicament dont la prise en charge est contestée vise aussi à éviter ce type de complications. Il est également indiscutable que la FMF est une maladie rare affectant en majorité la population du bassin méditerranéen pouvant généralement être traitée par l'administration de colchicine. Si l'intimée ne conteste à juste titre plus le bénéfice retiré de l'administration de KineretÒ dans le cas d'espèce, elle allègue que son efficacité générale n'est pas démontrée et que cette préparation ne doit dès lors pas être prise en charge. Sur ce point, il est exact que la jurisprudence ne reconnaît pas l'existence d'une utilité thérapeutique au seul motif que des effets positifs d'un traitement ont été observés dans un cas particulier. La recourante a cependant versé à la procédure plusieurs articles faisant état des résultats obtenus lors du traitement par anakinra de malades atteints de FMF, associée chez certains d'entre eux à d'autres pathologies. Les cas recensés par la littérature sont certes très loin d'atteindre le nombre de patients généralement observés lors d'un essai clinique. Ce faible nombre de patients traités avec succès au KineretÒ n'est cependant pas imputable à une inefficacité thérapeutique de cette préparation mais à la rareté de la FMF et à la prévalence plus exceptionnelle encore (10 % des malades selon le Dr N _____) d'une intolérance ou d'une résistance au traitement habituel de cette affection chez les malades. Le pourcentage de la population atteinte de FMF et résistante ou intolérante à la colchicine est ainsi si restreint que le traitement par KineretÒ n'est qu'anecdotique et ne peut par définition être étudié selon les protocoles applicables aux essais cliniques. Dans ces circonstances, conformément à la jurisprudence exposée ci-dessus, les exigences en matière de preuve de l'utilité thérapeutique générale ne peuvent être aussi sévères qu'en matière d'admission de médicaments largement utilisés, sous peine d'exclure toute prise en charge de médicaments destinés au traitement de maladies orphelines. Or, les récentes modifications de l'OAMal démontrent que la volonté du législateur est précisément d'assurer une telle prise en charge. Partant, on ne peut exiger que l'efficacité du KineretÒ contre la FMF et ses complications soit démontrée par des études systématiques de grande ampleur et il faut se contenter des études de cas rapportés dans la littérature spécialisée. Il est vrai que plusieurs des publications versées au dossier concernent certes des enfants ou adolescents et des patients résistants à la colchicine. Les explications du Pr O _____, qui sont parfaitement convaincantes et que l'intimée n'infirme par aucune argumentation scientifique, démontrent cependant que l'âge du patient ou la résistance (plutôt que l'intolérance) à la colchicine sont des facteurs sans incidence sur le fonctionnement du KineretÒ. On ne saurait donc faire abstraction des effets obtenus avec ce médicament chez des patients résistants à la colchicine ou chez des enfants lors de l'appréciation de son efficacité. Si les données qu'il est possible de récolter compte tenu de la spécificité du cas ne portent que sur un échantillon de patients extrêmement restreint, elles démontrent chez tous ceux-ci des résultats qui permettent d'admettre une efficacité générale du KineretÒ dans le traitement de la FMF dès lors que les effets induits sont reproductibles de manière systématique chez tous les patients

traités. En effet, l'efficacité d'un médicament ne doit pas s'apprécier en fonction d'un nombre minimal de patients traités mais du pourcentage des patients traités qui réagissent de manière favorable à l'administration du traitement. Enfin, l'intimée ne se prévaut d'aucune découverte scientifique qui permettrait de remettre en cause les observations de la littérature médicale sur le bénéfice thérapeutique de l'anakinra contre les symptômes de la FMF. Il y a donc lieu d'admettre que le KineretÒ est efficace dans le traitement de la FMF. Il reste cependant à déterminer si la condition de l'économicité du traitement est également réalisée. Ce critère est rempli pour l'alternative thérapeutique la moins onéreuse lorsque dans le cas concret différents traitements efficaces et appropriés existent (Gebhard EUGSTER, Bundesgesetz über die Krankenversicherung, 2010, n. 11 ad art. 32 p. 201). En revanche, lorsqu'il n'existe qu'un traitement possible comme en l'espèce, ce critère n'implique pas que les coûts d'une méthode appropriée et efficace doivent être justifiés par le succès escompté du traitement. Cette relation entre coûts et effets ne peut être examinée que sous l'angle de la proportionnalité et seule une disproportion manifeste entre les frais de traitement et les effets qu'on peut en attendre peut fonder un refus de prester. Les caisses-maladie doivent ainsi également assumer des mesures onéreuses lorsqu'il n'existe aucune autre méthode à disposition et lorsque le principe de proportionnalité n'y fait pas obstacle (ATF 109 V 41 consid. 2b). En l'espèce, si l'administration du KineretÒ est relativement chère puisqu'elle représente un montant d'environ 10'000 fr. par année, elle permet d'éviter les conséquences graves de la FMF et les complications potentiellement fatales de cette maladie. Sa prise en charge reste donc admissible au vu des résultats obtenus par ce traitement. La recourante a dès lors droit à la prise en charge du KineretÒ au titre de l'assurance obligatoire des soins, après déduction d'une éventuelle participation et de la quote-part de 10 % prévues à l'art. 64 LAMal. 11. Eu égard à ce qui précède, le recours doit être admis. La recourante, qui est représentée, a droit à des dépens (art. 61 let. g LPGA). Ceux-ci doivent être fixés en fonction de l'importance et de la difficulté du litige, ainsi que d'après le travail et le temps que les mandataires ont dû y consacrer (ATFA I 699/04 du 23 janvier 2006, consid. 2). Selon la jurisprudence, les frais d'expertise privée peuvent être inclus dans les dépens mis à la charge de l'assureur social lorsque cette expertise était nécessaire à la résolution du litige (ATF 115 V 62 consid. 5b; ATF 9C_544/2007 du 28 avril 2008, consid. 6.1). En l'espèce, l'expertise réalisée par le Pr O _____ s'est révélée nécessaire pour déterminer dans quelle mesure les résultats publiés dans la doctrine médicale étaient assimilables au cas d'espèce et les conclusions qu'il fallait en tirer s'agissant de l'efficacité du KineretÒ. La facture du Pr O _____ doit dès lors être incluse dans les dépens, qu'il convient en l'espèce de fixer à 4'500 fr. Pour le surplus, la procédure est gratuite (art. 61 let. a LPGA). PAR CES MOTIFS, LA CHAMBRE DES ASSURANCES SOCIALES : Statuant conformément à l'art. 133 al. 2 LOJ. A la forme : 1. Déclare le recours recevable. Au fond : 2. L'admet. 3. Annule les décisions de l'intimée du 16 décembre 2010 et du 19 juillet 2011. 4. Dit que la recourante a droit à la prise en charge du KineretÒ au sens des considérants. 5. Condamne l'intimée à verser à la recourante une indemnité de 4'500 fr. à titre de dépens. 6. Dit que la procédure est gratuite. 7. Informe les parties de ce qu'elles peuvent former recours contre le présent arrêt dans un délai de 30 jours dès sa notification par la voie du recours en matière de droit public, conformément aux art. 82 ss de la loi fédérale sur le Tribunal fédéral, du 17 juin 2005 (LTF; RS 173.110), auprès du Tribunal fédéral (Schweizerhofquai 6, 6004 Lucerne) ; le mémoire de recours doit indiquer les conclusions, motifs et moyens de preuve et porter la signature du recourant ou de son mandataire; il doit

être adressé au Tribunal fédéral par voie postale ou par voie électronique aux conditions de l'art. 42 LTF. Le présent arrêt et les pièces en possession du recourant, invoquées comme moyens de preuve, doivent être joints à l'envoi. La greffière Maryse BRIAND La présidente Juliana BALDE Une copie conforme du présent arrêt est notifiée aux parties ainsi qu'à l'Office fédéral de la santé publique par le greffe le

Export aus OpenCaseLaw (CC0). Verbindlich ist allein der vom erlassenden Gericht veröffentlichte Originaltext. Quellen-URL siehe oben.