

COUR DES ASSURANCES SOCIALES

Arrêt du 21 janvier 2019

Composition : Mme DI FERRO DEMIERRE, présidente
M. Métral, juge, et M. Gerber, juge suppléant
Greffière : Mme Mestre Carvalho

Cause pendante entre :

A. _____, à [...], recourant, représenté par Me Jean-Louis Duc, avocat à
Château-d'Oex,

et

I. _____ [...], à [...], intimée.

Art. 25, 52 et 65 LAMal ; art. 73 OAMal.

E n f a i t :

A. A._____ (ci-après : l'assuré ou le recourant), né en 1954, était affilié auprès d'I._____ [...] (ci-après : I._____ ou l'intimée) depuis le 1^{er} janvier 2017 pour l'assurance obligatoire des soins.

Le 23 mai 2016, l'assuré a été amputé du membre inférieur droit. Selon un rapport établi le 30 octobre 2017 par les Drs H._____ et J._____, respectivement médecin associé et médecin assistant au Service d'orthopédie et de traumatologie du Centre hospitalier [...] (ci-après : le Centre hospitalier L._____), l'intéressé a été hospitalisé dans ce service du 13 septembre au 3 octobre 2017 en raison de douleurs importantes du moignon post-opératoires nécessitant la réalisation d'un bloc nerveux. Une excision de névrome et l'enfouissement du nerf sciatique droit ont été réalisés. Lors de son transfert à l'Unité de médecine physique et réhabilitation du Centre hospitalier L._____ le 3 octobre 2017 pour rééducation, l'intéressé était traité entre autres avec un patch de fentanyl (Durogesic Matrix 50 mcg/h) et des comprimés buccaux de fentanyl (Effentora 100 mcg à prendre au maximum 10 fois par jour si douleurs).

Entre le 22 décembre 2017 et le 5 mai 2018, l'assuré a acquis sur ordonnance auprès de la pharmacie C._____ à [...] plus de 100 boîtes de 28 comprimés buccaux Effentora 200 mcg, plus de 70 boîtes de 28 comprimés buccaux Effentora 600 mcg et au moins 7 boîtes de 28 comprimés buccaux Effentora 800 mcg. Selon une ordonnance établie le 6 février 2018 par le Dr T._____, du Centre médical de [...], l'assuré s'est vu prescrire, outre de l'Effentora 600 mcg et 200 mcg (avec une posologie de 10 comprimés par jour), du Durogesic 50 mcg. Par ailleurs, une ordonnance émise le 28 mars 2018 par le Dr V._____, spécialiste en anesthésiologie au Centre d'antalgie du Centre hospitalier L._____, prescrivait par jour 8 à 10 comprimés d'Effentora 600 mcg et 8 à 10 comprimés d'Effentora 200 mcg, pour 3 mois.

Par lettre du 7 mai 2018 adressée au Prof. B._____, chef du Service d'orthopédie et de traumatologie du Centre hospitalier L._____, I._____ a indiqué ne plus prendre en charge les coûts du médicament Effentora dès le 7 mai 2018, conformément à la recommandation de son médecin-conseil après examen d'un rapport du Prof. B._____, l'indication de la liste des spécialités n'étant pas respectée. Une copie de cette lettre a été adressée à la pharmacie C._____ à [...] et à l'assuré.

Par correspondance du 24 mai 2018, le Dr S._____, spécialiste en médecine physique et réadaptation au Département de l'appareil locomoteur du Centre hospitalier L._____, a écrit ce qui suit à A._____ :

"J'ai bien reçu la lettre concernant Monsieur A._____, né le [...], où vous mentionnez que, sur conseil de votre médecin-conseil, vous arrêtez à partir du 07.05.2018 de prendre en charge le coût du médicament Effentora. Le motif serait que l'indication de la liste des spécialités n'est pas respectée.

Personnellement, je suis Monsieur A._____ du point de vue rééducation pour appareillage, ainsi que tout ce qui concerne l'amputation, depuis son amputation qui a été réalisée en mai 2016.

Effectivement, Monsieur A._____ présente des douleurs chroniques réfractaires du moignon, ainsi que du membre fantôme, nécessitant la consommation entre autres de l'Effentora, qui a été observé comme le seul médicament efficace lors de l'exacerbation de ses douleurs.

Dès le départ et maintenant depuis quelques mois en collaboration avec le centre d'antalgie du Centre hospitalier L._____, surtout le Dr V._____, la prise en charge a été principalement axée sur la diminution de cette symptomatologie douloureuse et nous avons procédé à plusieurs interventions. Monsieur A._____ a bénéficié d'une opération d'un névrome du nerf sciatique qui l'a soulagé au moins partiellement pendant une bonne période. Il est suivi au centre d'antalgie où il a eu plusieurs infiltrations et des séances de cryothérapie avec un bon effet sur la douleur, ce qui lui permet de diminuer considérablement la consommation d'Effentora dans la journée, mais cet effet est de relativement courte durée, raison pour laquelle peut-être prochainement allons-nous envisager la mise en place d'un stimulateur médullaire. Le patient a également d'autres médicaments qu'il prend justement contre ce type de douleurs. Il fait toujours de la physiothérapie et de l'ergothérapie, y compris des séances de thérapie par miroir. Il a eu aussi également un suivi psychologique avec en plus des séances d'hypnose.

Toutes ces approches ont comme but commun d'essayer de diminuer les douleurs et de sevrer Monsieur A._____ des

médicaments morphiniques. Malheureusement jusqu'à maintenant, leur efficacité reste partielle et Monsieur A. _____ nécessite toujours la consommation de quelques Effentora dans la journée pour pouvoir bien contrôler sa symptomatologie.

Dans ce contexte, je me permets de vous poser certaines questions afin de mieux comprendre votre décision.

Je vous remercie premièrement de mieux m'expliquer quelle est l'indication de la liste des spécialités qui n'est pas respectée et deuxièmement de m'informer si votre médecin-conseil est au courant du dossier du patient dans sa globalité et des interventions que j'ai mentionnées ci-dessus. Si ce n'est pas le cas, pourquoi n'a-t-il pas demandé d'abord des informations ou un résumé du dossier du patient avant de prendre une telle décision ?

Troisièmement, est-ce que vous trouvez éthiquement correct de couper les prestations d'un médicament à un patient qui est bien adéquat et suit toutes nos propositions? Certainement, interrompre les prestations de ce médicament n'est pas la façon idéale pour le sevrer.

Je vous remercie de bien vouloir tenir compte des informations médicales que je vous apporte par ce courrier, de répondre aux questions que je vous pose et finalement reconsidérer votre décision par rapport au financement de ce médicament."

Le 4 juin 2018, un collaborateur d'I. _____ a adressé la réponse suivante au Dr S. _____ :

"Je suis étonné de lire vos propos, comme quoi Monsieur A. _____ nécessite toujours la consommation de quelques Effentora dans la journée. Après une analyse sommaire des frais, notre assuré a retiré pour plus de 8'000 comprimés d'Effentora en pharmacie. Cela tranche radicalement avec la situation que vous décrivez.

Selon Swissmedic, l'indication/possibilité d'emploi d'Effentora, à charge de l'assurance obligatoire des soins (AOS) est définie comme suit :

- le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement opioïde de fond contre leurs douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les patients sous traitement opioïde de fond sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

D'après les informations médicales reçues, Monsieur A. _____ n'a fort heureusement pas de cancer. L'indication d'Effentora n'est donc pas respectée et l'AOS ne peut pas prendre en charge ces frais, dans cette situation. Le médecin-conseil a reçu passablement de renseignements pour comprendre la situation dans sa globalité, mais elle n'a ici aucune influence. Notre vérification se base sur le respect de l'indication de ce médicament.

Effectivement, ce n'est pas idéal de refuser le paiement d'Effentora du jour au lendemain. Par contre, divers médecins soutiennent et ont prescrit à la charge d'une assurance sociale, ce médicament qui n'aurait dû jamais être payé et qui a coûté plusieurs dizaines de milliers de francs aux payeurs de primes.

J'espère pouvoir compter sur votre compréhension et qu'une alternative de traitement puisse être proposée à notre assuré."

Dans l'intervalle, le 31 mai 2018, le Dr S. _____ a établi une ordonnance réduisant la posologie à un maximum de 6 comprimés par jour d'Effentora 200 mcg et 2 comprimés par jour d'Effentora 600 mcg. Il ressort d'une ordonnance non datée mais postérieure au 31 mai 2018, ainsi que d'une ordonnance du 5 juillet 2018 que la posologie a ensuite comporté un traitement de base sous forme de patchs de Durogesic Matrix 50 mcg, avec 6 comprimés par jour d'Effentora 200 mcg et d'Effentora 600 mcg « *en réserve* ».

Le 25 juin 2018, l'assuré a demandé à I. _____ de rendre une décision dûment motivée susceptible d'opposition.

Par décision du 9 juillet 2018, I. _____ a formellement signifié à l'intéressé un refus de prise en charge des coûts du médicament Effentora. Dans sa motivation, l'assurance a retenu que, sur la base des informations médicales à disposition, le médicament Effentora n'était pas utilisé pour l'indication autorisée selon Swissmedic.

A compter du 16 juillet 2018, l'assuré a été hospitalisé au Centre hospitalier L. _____ à l'occasion d'un sevrage pour intoxication chronique aux morphiniques en raison de douleurs chroniques d'un moignon d'amputation transfémoral droit. Dans le contexte d'un refus de prolongation de prise en charge, le Dr D. _____, chef de clinique au sein

dudit établissement, a notamment exposé ce qui suit dans un compte-rendu du 13 août 2018 adressé à l._____ :

"Au vu des doses d'Effentora utilisées par le patient, nous avons dû mettre en place une substitution par Méthadone et diminution progressive du traitement par Effentora. Cette diminution est en cours et se passe relativement bien, mais les hautes doses utilisées antérieurement par le patient nous obligent à une surveillance cardiologique par électrocardiogramme régulier ainsi que par une adaptation quotidienne de l'antalgie.

Je pense que nous aurions encore besoin de 7 à 10 jours de prise en charge hospitalière pour permettre ce sevrage morphinique, ce qui serait une réussite pour le patient et permettrait des économies notables pour la suite. Cette réadaptation stationnaire nous permet en plus de mettre en place un traitement physique du moignon par physiothérapie et ergothérapie."

Entre-temps, le 17 juillet 2018, l'assuré, sous la plume de son conseil, a fait opposition à l'encontre de la décision du 9 juillet 2018. Il a en particulier fait valoir que la prescription du médicament Effentora respectait la limitation en vigueur et que, sur ce point, l'avis des médecins du Centre hospitalier L._____ ne pouvait être écarté au profit de celui de l'assurance ou de son médecin-conseil. Il a conséquemment requis la poursuite de la prise en charge du médicament en cause.

Le Dr N._____, spécialiste en médecine interne générale et médecin-conseil d'l._____, a pris position dans un document rédigé en allemand en août 2018. On extrait ce qui suit de la traduction française de ce document :

"2. Résumé de l'évaluation

- L'« Effentora » est un opioïde de synthèse soumis à la loi sur les stupéfiants. Il est autorisé exclusivement pour le traitement des douleurs paroxystiques chez les patients atteints de cancer, qui suivent déjà un traitement opioïde de fond. Dans le cas qui nous concerne, l'« Effentora » est employé pour lutter contre des douleurs chroniques consécutives à une amputation et les douleurs fantôme, sans traitement opioïde de fond. On observe une utilisation « off-label ». Il n'existe aucune obligation en matière de prestations de l'AOS.
- Une obligation en matière de prestations exceptionnelle régie par les critères « off-label » de l'OAMal n'est ici pas prise en considération. De nombreux analgésiques opioïdes et non opioïdes peuvent être utilisés dans le cadre de l'autorisation

délivrée par swissmedic pour traiter les douleurs chroniques. Les critères « off-label » supposent en outre un bénéfice élevé, qui doit être documenté à l'aide de preuves scientifiques objectives et générales. En l'état actuel des connaissances, aucune étude scientifique ne prouve un tel bénéfice élevé pour les diagnostics correspondants.

- Par ailleurs, l'exigence d'adéquation définie à l'art. 32 LAMal n'est pas satisfaite. Le risque élevé d'addiction induit par les opioïdes de synthèse est bien connu. Je ne comprends pas pourquoi les prestataires impliqués ont autorisé la remise de quantités aussi élevées d'« Effentora ». Ces quantités vont bien au-delà de la posologie toxique et ne peuvent en aucun cas correspondre aux critères d'efficacité, d'adéquation et de caractère économique. Entre-temps, une addiction s'est manifestée chez le patient. En juillet 2017 [recte : 2018], il a dû suivre un sevrage en séjour hospitalier stationnaire.

3. Recommandation

Je recommande urgemment à l'assurance-maladie de ne plus prendre en charge aucune autre demande d'« Effentora » à la charge de l'AOS."

Par décision sur opposition du 16 août 2018, l._____ a rejeté l'opposition de l'assuré. Elle a confirmé qu'à partir du 7 mai 2018, plus aucun coût pour le médicament Effentora ne serait pris en charge par l'intermédiaire de l'assurance obligatoire des soins. Elle a par ailleurs retenu que les coûts déjà rémunérés pour ledit médicament avant le 7 mai 2018 représentaient « *les dernières bonifications* » et qu'il n'y aurait plus d'autres prises en charge des coûts.

Toujours le 16 août 2018, l._____ a adressé le courrier suivant à la pharmacie C._____ à [...] :

"Votre facture [...], CHF 34'124.55

Mesdames, Messieurs,

En date du 13 juillet 2018 vous nous avez remis une facture complémentaire portant le numéro [...] d'un montant de CHF 34'124.55 pour la période du 3 janvier 2018 au 5 mai 2018. Elle fait surtout l'objet d'une facturation du médicament « Effentora ». Par notre courrier du 7 mai 2018, nous vous avons communiqué que nous ne prendrions plus en charge les coûts du médicament « Effentora » à partir de cette date.

Les contrôles des ordonnances (No [...], [...], [...], [...], [...]) démontrent, par ailleurs, une prescription moyenne chaque fois de 6-10 comprimés de la quantité de substance active 200mcg et

600mcg, souvent comme médication en réserve. Ceci représente pour la période de prescription du 24 décembre 2017 au 9 mai 2018, environ 12-20 comprimés, respectivement 4'800-8'000 mcg Effentora par jour. Avec les factures précédentes (31 décembre 2017 No [...], 12 février 2018 No [...], 21 mas 2018 No [...]) vous nous avez déjà facturé pour la période de prescription mentionnée, une quantité de substance active dans ce domaine.

C'est la raison pour laquelle nous ne pourrions pas prendre en charge les retraits d'Effentora facturés en supplément. Vous avez la possibilité de nous facturer les autres médicaments de façon séparée."

B. Agissant par l'entremise de son conseil, A. _____ a recouru le 22 août 2018 devant la Cour des assurances sociales du Tribunal cantonal à l'encontre de la décision sur opposition du 16 août 2018. Il a requis d'abord l'avis d'un expert compétent neutre sur la question de savoir si le traitement par Effentora n'était plus indiqué à partir de la notification de la décision formelle sujette à opposition. En fonction de cet avis, il a conclu à la réforme de la décision attaquée et à ce qu'il soit constaté que le refus de prendre en charge à partir du 7 mai 2018 le coût du médicament Effentora n'était pas justifié et que cette prise en charge devait continuer d'intervenir, subsidiairement à ce que la fin de la prise en charge intervienne au plus tôt avec effet à la date de notification de la décision formelle sujette à opposition. En substance, le recourant a fait valoir que l'intimée se fondait sur sa propre interprétation des indications de Swissmedic et qu'il se justifiait dès lors de porter l'affaire devant un expert compétent neutre. Il a par ailleurs relevé qu'aucune décision de refus de prise en charge ne lui avait été notifiée avant le 9 juillet 2018, la communication de copies de correspondances adressées à des tiers ne pouvant revêtir pour lui valeur de décision formelle.

Dans sa réponse du 12 septembre 2018, I. _____ a conclu au rejet du recours. Elle a observé qu'entre le 24 décembre 2017 et le 7 mai 2018, l'assuré avait demandé 187 boîtes d'Effentora présentant différents dosages du principe actif, correspondant par jour à 38.5 comprimés, soit 15'071 mcg de principe actif - ce dernier se caractérisant par un risque élevé d'addiction. I. _____ a également exposé que l'intéressé ne souffrait d'aucune maladie cancéreuse, qu'il n'y avait pas de traitement opioïde de fond et que, du reste, le médicament en cause n'était pas

utilisé en cas d'aggravation passagère des douleurs mais de façon régulière. Elle en a déduit que la prescription d'Effentora à l'assuré avait été faite en dehors de l'autorisation de Swissmedic (« *off-label* ») et ne pouvait donc être prise en charge par l'assurance obligatoire des soins. A cela s'ajoutait que si la prise en charge en dehors de l'autorisation (« *off-label* ») était exceptionnellement admise, les conditions requises n'étaient pas réalisées dans la mesure où il existait de nombreux médicaments obligatoirement à la charge de l'assurance-maladie et autorisés pour le traitement des douleurs. L'intimée a par ailleurs estimé qu'il n'y avait pas lieu à expertise. Elle a de surcroît exposé que la communication du 7 mai 2018 avait été rendue en procédure simplifiée puis remplacée par une décision formelle. Enfin, elle a souligné que, dans la mesure où l'Effentora n'avait pas été utilisé conformément au cadre posé, la période antérieure au 7 mai 2018 n'était pas davantage couverte par l'assurance obligatoire des soins mais que, toutefois, il était renoncé à demander le remboursement des boîtes d'Effentora déjà payées avant le 7 mai 2018.

Dans sa réplique du 30 septembre 2018, l'assuré a confirmé ses conclusions.

Le 17 octobre 2018, l. _____ a maintenu sa position.

En droit :

1. a) La LPGA (loi fédérale du 6 octobre 2000 sur la partie générale du droit des assurances sociales ; RS 830.1) est, sauf dérogation expresse, applicable en matière d'assurance-maladie (art. 1 al. 1 LAMal [loi fédérale du 18 mars 1994 sur l'assurance-maladie ; RS 832.10]). Les décisions sur opposition et celles contre lesquelles la voie de l'opposition n'est pas ouverte peuvent faire l'objet d'un recours auprès du tribunal des assurances compétent (art. 56 et 58 LPGA), dans les trente jours suivant leur notification (art. 60 al. 1 LPGA).

b) En l'occurrence, déposé en temps utile auprès du tribunal compétent (art. 93 let. a LPA-VD [loi cantonale vaudoise du 28 octobre

2008 sur la procédure administrative ; BLV 173.36]) et respectant les autres conditions formelles prévues par la loi (art. 61 let. b LPGA notamment), le recours est recevable.

2. Le litige porte sur la prise en charge du médicament Effentora. Dans la mesure où l'assurance a renoncé à demander le remboursement des prestations d'assurance déjà versées avant le 7 mai 2018, le litige ne porte que sur les factures restées impayées après le 7 mai 2018.

3. a) L'assurance obligatoire des soins prend en charge les médicaments prescrits par un médecin (art. 25 al. 2 let. b LAMal). L'Office fédéral de la santé publique (ci-après : OFSP) établit une liste, avec prix, des préparations pharmaceutiques et des médicaments confectionnés (liste des spécialités, art. 52 al. 1. let. b LAMal). Un médicament peut être admis dans la liste des spécialités s'il dispose d'une autorisation valable de Swissmedic (art. 65 al. 1 OAMal [ordonnance du 27 juin 1995 sur l'assurance-maladie ; RS 832.102]). L'admission d'un médicament dans la liste des spécialités ne peut se rapporter qu'aux indications médicales ayant été examinées au préalable par Swissmedic et pour lesquelles le produit a été autorisé. L'examen des conditions de l'efficacité, de l'adéquation et du caractère économique d'un médicament ne s'effectue en effet pas dans l'abstrait, mais toujours par rapport à une ou plusieurs indications médicales concrètes, dans le cadre déterminé par l'autorisation de Swissmedic et la notice destinée aux professionnels; il ne s'étend pas à d'autres indications médicales n'y figurant pas. Dès lors, un médicament inclus dans la liste des spécialités, utilisé pour d'autres indications que celles sur lesquelles portent l'autorisation de Swissmedic et la notice destinée aux professionnels, doit être considéré comme un médicament administré "hors étiquette" et n'est, en principe, pas soumis à l'obligation de remboursement de l'assurance obligatoire des soins (ATF 139 V 375 consid. 4.3, 136 V 395 consid. 5.1, 130 V 532 consid. 5.3 et les références).

Selon l'art. 11 al. 1 LPTth (loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux ; RS 812.21) dans sa teneur

en vigueur jusqu'au 31 décembre 2018, la demande d'autorisation de mise sur le marché doit comporter, entre autres documents, la désignation du médicament (let. a), les effets thérapeutiques et les effets indésirables (let. e), ainsi que l'étiquetage, l'information, le mode de remise et le mode d'administration (let. f). Parmi les exigences relatives à l'information destinée aux professionnels, soit aux personnes habilitées à prescrire, à remettre ou à utiliser des médicaments à usage humain (art. 13 OEMéd [ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments ; RS 812.212.22], dans sa teneur au 31 décembre 2018), le requérant doit mentionner les indications et possibilités d'emploi du médicament ainsi que les contre-indications (art. 3 de l'annexe 4 à l'OEMéd, dans sa teneur au 31 décembre 2018). La notice destinée aux professions médicales est en règle générale publiée dans le Compendium suisse des médicaments (art. 2 de l'annexe 4 à l'OEMéd, dans sa teneur au 31 décembre 2018).

b) 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. 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 130 V 532 consid. 3.1).

En outre, si l'OFSP entend assortir l'admission d'un médicament dans la liste des spécialités d'une limitation (art. 73 OAMal), il ne peut s'agir que d'une limitation par rapport aux indications thérapeutiques qui ont fondé l'autorisation accordée par Swissmedic et sur lesquelles a porté son propre examen. En effet, c'est au regard de ces indications uniquement que le médicament a été estimé suffisamment de qualité, sûr et efficace, pour pouvoir être mis sur le marché, et non pas pour un ensemble non défini de maladies. La prise en charge du médicament par l'assurance obligatoire des soins ne peut alors concerner que des traitements et indications en dehors de la limitation prévue dans

la liste, mais pour lesquels sa mise sur le marché a été autorisée (ATF 130 V 532 consid. 5.2).

Un médicament inclus dans la liste des spécialités, utilisé en dehors de la limitation figurant dans la liste des spécialités, doit être considéré comme un médicament administré "hors étiquette".

4. **a)** Selon le Compendium suisse des médicaments (<https://compendium.ch>), Effentora a été autorisé avec les indications et possibilités d'emploi suivantes :

"Indications/Possibilités d'emploi

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement opioïde de fond contre leurs douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement opioïde de fond sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine."

Parmi les contre-indications mentionnées dans les informations professionnelles du Compendium suisse des médicaments, figure la suivante :

"Patients sans traitement opioïde de fond (voir «Indications/Possibilités d'emploi»), en raison d'un risque accru de dépression respiratoire."

b) En l'espèce, il est incontesté que le recourant ne souffre pas d'un cancer. Indépendamment de la question de savoir si l'intéressé a reçu un traitement opioïde de fond parallèlement au traitement par Effentora, il est clair que ses douleurs chroniques n'étaient pas d'origine cancéreuse. Le traitement par Effentora n'était donc pas conforme aux indications prévues dans l'autorisation de Swissmedic.

Le recourant soutient que seuls des médecins expérimentés seraient en mesure de comprendre et d'appliquer correctement les indications de Swissmedic, et non les gestionnaires d'I._____ ou son médecin-conseil. Il requiert ainsi l'ordonnancement d'une expertise. Implicitement, le recourant dénie au tribunal de céans l'aptitude de trancher la question de la conformité du traitement aux indications de Swissmedic sans recours à une expertise médicale. Il est néanmoins patent que l'indication de l'Effentora requiert une maladie cancéreuse (cf. consid. 4a supra) et que le recourant n'est pas atteint d'une telle maladie, de sorte que l'on ne décèle aucune raison pertinente de ne pas reconnaître une pleine valeur probante à l'appréciation émise sur ce point par le médecin-conseil d'I._____ ; corrélativement, on ne voit pas en quoi une expertise pourrait modifier cette appréciation. La demande d'expertise relative au respect des indications de Swissmedic doit donc être écartée (appréciation anticipée des preuves, cf. ATF 140 I 285 consid. 6.3.1 et 134 I 140 consid. 5.2 et les références citées).

L'administration du médicament Effentora au recourant doit dès lors être considérée comme étant "hors étiquette".

c) L'admission de l'Effentora dans la liste des spécialités a été assortie de la limitation suivante (cf. <http://www.spezialitätenliste.ch>) :

"Pr[e]scription limitée aux médecins spécialisés et expérimentés dans le traitement opioïde chez des patients souffrant d'accès douloureux paroxystiques qui ne peuvent pas être contrôlés suffisamment par d'autres opioïdes oraux."

Le recourant se prévaut du respect de la limitation pour en déduire un droit à la prise en charge. Or, la limitation ne peut s'appliquer que dans le cadre des indications pour lesquelles l'autorisation de Swissmedic a été donnée (cf. consid. 3b). Le respect éventuel de la limitation ne saurait donc compenser l'absence de respect des indications.

5. a) Un médicament prescrit "hors étiquette" n'est pas pris en charge par l'assurance obligatoire des soins sous réserve des cas visés aux art. 71a ss OAMal. Les art. 71a et 71d OAMal règlent les conditions

auxquelles l'assurance obligatoire des soins prend quand même en charge à titre exceptionnel les coûts d'un médicament admis dans la liste des spécialités et utilisé pour une autre indication que celle autorisée par Swissmedic ou celle prévue par la limitation au sens de l'art. 73 OAMal fixée dans la liste des spécialités. Deux hypothèses sont mentionnées. La première est celle où 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 (art. 71a al. 1 let. a OAMal). La seconde est celle où 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 (art. 71a al. 1 let. b OAMal).

D'un point de vue procédural, l'assurance obligatoire des soins ne prend en charge les coûts du médicament que si l'assureur a donné une garantie spéciale après avoir consulté le médecin-conseil (art. 71d al. 1 OAMal). Outre les conditions mentionnées à l'art. 71a al. 1 OAMal, l'assureur doit examiner si le rapport entre les coûts pris en charge par l'assurance obligatoire des soins et le bénéfice thérapeutique est approprié (art. 71d al. 2 OAMal). Si la demande de prise en charge des coûts est complète, l'assureur doit rendre sa décision dans les deux semaines (art. 71d al. 3 OAMal).

b) En l'espèce, le fournisseur de prestation n'avait pas requis de la part de l'assureur une garantie spéciale avant la prescription "hors étiquette" du médicament Effentora.

Apparemment, le rapport du Prof. B. _____ mentionné dans la communication de l'assureur du 7 mai 2018 ne constituait pas une demande de garantie spéciale puisque, selon cette communication, le médecin-conseil a constaté que l'indication de la liste des spécialités n'était pas respectée et a dès lors recommandé de ne plus prendre en charge les coûts du médicament Effentora. Dite communication ne se

réfère pas, en revanche, à un examen par le médecin-conseil des conditions de prise en charge "hors étiquette".

Le compte-rendu du Dr S. _____ du 24 mai 2018 ne constitue pas davantage une demande de garantie spéciale au sens de l'art. 71*d* al. 1 OAMal. Il ressort en effet de ce document que le Dr S. _____ n'était pas conscient du fait que la prescription du médicament Effentora avait lieu "hors étiquette" ; en effet, ce médecin a demandé à l'assureur de lui expliquer quelle était l'indication de la liste des spécialités qui n'était pas respectée. Après la réponse de l'assureur datée du 4 juin 2018, ni le Dr S. _____ ni aucun autre médecin traitant du recourant n'a déposé de demande formelle de garantie spéciale.

On ajoutera encore que la communication de l'assureur du 7 mai 2018 par laquelle il a informé le médecin traitant, la pharmacie et l'assuré de son refus de continuer à prendre en charge le médicament Effentora n'est pas un refus d'octroi d'une garantie spéciale au sens de l'art. 71*d* al. 1 OAMal. Elle porte uniquement sur la constatation d'une prescription "hors étiquette" et sur l'énoncé de sa conséquence juridique ordinaire, à savoir que la non-prise en charge de ce médicament.

Vu cette portée limitée de la communication susdite, la demande de décision formelle présentée par le recourant le 25 juin 2018 n'équivaut pas à une demande de garantie spéciale.

Partant, en l'absence de demande formelle de garantie spéciale au sens de l'art. 71*d* al. 1 OAMal, c'est à juste titre que la décision du 9 juillet 2018 - confirmée sur opposition le 16 août 2018 - n'aborde pas cette question.

6. La prescription d'un médicament "hors étiquette" sans la garantie spéciale de prise en charge a pour conséquence que ce médicament n'est pas pris en charge par l'assurance obligatoire des soins.

a) En principe, l'absence de prise en charge ne signifie pas seulement que l'assurance ne paie pas le coût des médicaments prescrits mais non encore remboursés à l'assuré (dans le système du tiers garant) ou payés au fournisseur de prestations (dans le système du tiers payant). Elle a aussi pour conséquence que les éventuelles prestations prises en charge à tort doivent en principe être restituées par l'assuré aux conditions de l'art. 25 LPGA.

b) Selon la jurisprudence, une caisse-maladie qui prend en charge par erreur et pendant une certaine période (trois mois étant déjà considérés comme suffisants [RAMA 1999 no. KV 97 pag. 526 consid. 5c]) des prestations (c'est-à-dire un médicament ou un traitement médical) sans y être tenue fait naître chez l'assuré l'attente que cela se poursuive dans le futur. Dans un tel cas, la caisse ne peut pas interrompre l'octroi des prestations accordées à tort si l'assuré, qui n'avait ni connaissance de l'erreur ni n'aurait dû la connaître, a pris, en se fondant sur le comportement de la caisse, des dispositions qui ne peuvent être corrigées sans préjudice (TF 9C_918/2007 du 14 janvier 2009 consid. 3.2 avec les références). Dans une telle situation, la bonne foi de l'assuré doit être protégée et il faut lui accorder le temps nécessaire pour adapter et modifier ses propres dispositions. Cela signifie qu'une modification de la pratique de la caisse-maladie ne peut avoir effet que pour le futur (*ex nunc*), mais pas avec effet rétroactif (TFA K 19/79 du 22 janvier 1980, K 107/05 du 25 octobre 2005 consid. 3.4.1 et K 141/01 du 18 juin 2003 consid. 6.2).

c) En l'espèce, le recourant a commencé à être traité par Effentora durant son séjour hospitalier au Centre hospitalier L._____ à partir du 13 septembre 2017 ; ce traitement a été, selon toute vraisemblance, pris en charge par I._____ dans le cadre des forfaits hospitaliers. Après le séjour hospitalier, le médicament Effentora a continué à être prescrit au recourant dans le cadre d'un traitement ambulatoire. Les factures adressées à partir du 31 décembre 2017 par la pharmacie C._____ à [...], avec laquelle I._____ a apparemment convenu l'application du système du tiers payant, ont été payées par

l'intimée jusqu'au 7 mai 2018, soit pendant plus de quatre mois, selon la procédure simplifiée (art. 51 LPGA). Une telle prise en charge sans réserve a fondé la confiance du recourant en la poursuite de la prise en charge de ce médicament. Si même le Dr S._____, en tant que médecin prescripteur, ignorait que la prescription avait lieu "hors étiquette" (puisqu'il a demandé à l'assureur dans sa lettre du 24 mai 2018 de lui expliquer l'indication de la liste des spécialités qui n'était pas respectée), on ne peut pas attendre du recourant qu'il ait su que le médicament était pris en charge à tort par I._____.

Il découle en tout cas du principe de la confiance que toutes les factures portant sur des prestations antérieures au 7 mai 2018 doivent être prises en charge par I._____, indépendamment du moment où le fournisseur de prestation a transmis les factures. Du reste, l'intimée admet la prise en charge du médicament en cause jusqu'au 7 mai 2018 selon ce qui avait été prescrit.

d) A partir de la réception de la lettre d'I._____ du 7 mai 2018, le recourant ainsi que le médecin prescripteur et le pharmacien responsable de la pharmacie C._____ à [...] ont su que l'assureur était d'avis que les conditions légales de prise en charge du médicament Effentora n'étaient pas remplies et qu'il changeait de pratique. Dans son recours, l'assuré soutient que l'assureur aurait dû prendre en charge le médicament Effentora au moins jusqu'à la date à laquelle la décision sujette à opposition lui a été notifiée. Selon la jurisprudence, lorsque l'assureur informe l'assuré d'un changement de pratique pour se conformer au droit, l'assuré ne peut plus se prévaloir du principe de la confiance s'il continue à suivre un traitement qui n'est pas couvert par l'assurance obligatoire des soins (TF 9C_918/2007 du 14 janvier 2009 consid. 3.5). Ce n'est donc pas la date de la notification de la décision formelle qui est déterminante, mais le moment où l'assuré a eu connaissance du changement de pratique de l'assureur.

La communication du 7 mai 2018 d'I._____ était toutefois fort succincte. En particulier la mention du motif que l'indication de la liste

des spécialités n'était pas respectée ne constituait pas une information suffisante pour l'assuré. *A priori*, seul un fournisseur de prestations était en mesure de comprendre un tel motif, ou plutôt de l'interpréter dans le sens que le médicament était prescrit pour une autre indication que celles sur lesquelles portent l'autorisation de Swissmedic et la notice destinée aux professionnels et qui sont sous-jacentes à l'admission dans la liste des spécialités. La communication était d'ailleurs adressée principalement au médecin traitant et à la pharmacie. Il faut néanmoins admettre que ce qui importe c'est l'indication du changement de pratique et la mention du refus de prendre en charge le médicament, car elle suffit pour inciter l'assuré à contacter son médecin traitant pour évaluer les suites à donner à cette communication en sachant qu'il risque de devoir assumer lui-même les coûts du traitement s'il le continue.

e) Dans un arrêt du 28 février 2018 portant sur la prise en charge d'analgésiques opioïdes (Transtec à base de Buprénorphin et morphine), le Tribunal fédéral a considéré que la prise en charge sans réserve d'un traitement selon la procédure simplifiée (art. 51 LPGA) par le remboursement des coûts du médicament pendant six mois avait fondé la confiance d'un assuré en la poursuite de la prise en charge, même si les conditions matérielles n'étaient plus remplies. Dans ce cas, le Tribunal fédéral a estimé qu'il fallait accorder à la personne assurée le temps nécessaire pour s'adapter à un changement de pratique destiné à se conformer conforme au droit. Concrètement, il fallait notamment tenir compte du risque immanent de dépendance qui s'était manifesté, avec le risque de symptômes de manque comme pour les opiacés. Selon la notice professionnelle du Compendium suisse, la morphine devait être réduite progressivement. Il fallait donc accorder à l'assuré un délai transitoire, comme si l'assuré avait entamé postérieurement à la décision une cure de sevrage ; pendant ce délai transitoire, l'assurance restait tenue de prendre en charge le médicament contesté, éventuellement dans des quantités se réduisant progressivement (ATF 143 V 95 consid. 3.7 ; voir également TF 9C_918/2007 du 14 janvier 2009 consid. 3.3).

En l'espèce, le recourant a entamé une cure de sevrage le 16 juillet 2018, soit un peu plus de deux mois après la communication de l'assureur du 7 mai 2018 concernant l'arrêt de la prise en charge du médicament Effentora.

Comme la morphine visée l'ATF 143 V 95, l'usage du fentanyl implique aussi un risque de dépendance. L'information professionnelle figurant dans le Compendium suisse des médicaments relève qu'une « *accoutumance et une dépendance physique et/ou psychique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl* ». Il est manifeste que ce risque de dépendance s'est réalisé chez le recourant.

L'information professionnelle du médicament Effentora n'exclut pas un arrêt subit du traitement, contrairement au cas de la morphine visée dans l'ATF 143 V 95. Elle prévoit en effet, parmi les mises en garde et précautions, ce qui suit :

"Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de fond des douleurs chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.

Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal."

On ne peut toutefois pas exiger de l'assuré, devenu dépendant du fentanyl, qu'il arrête spontanément l'utilisation d'Effentora dès qu'il est informé du changement de pratique de l'assurance. C'est au médecin traitant qu'il appartient de veiller, dans le respect des principes d'adéquation et d'économicité (art. 32 LAMal), à modifier le plus rapidement possible le traitement des douleurs et à agir contre la dépendance aux opioïdes, que ce soit en changeant de médicament ou en initiant un sevrage. Il faut donc reconnaître au recourant un délai transitoire après la réception de la communication du 7 mai 2018 pour

s'adapter au changement de pratique de l'assureur en accord avec son médecin.

En l'espèce, le Dr S._____ a commencé à réduire la posologie de l'Effentora à partir de l'ordonnance du 31 mai 2018 (réduisant le nombre de comprimés à au plus 6 par jour au lieu de 8 à 10 selon l'ordonnance du 28 mars 2018), puis il a initié un traitement de fond au fentanyl avec des patchs de Durogesic Matric à partir d'une date indéterminée en juin 2018 (ordonnance non datée postérieure au 31 mai et antérieure au 5 juillet 2018). A partir de ce traitement de fond, les comprimés d'Effentora 200 mcg et 600 mcg ont été prescrits « *en réserve* ». Puis, le 16 juillet 2018, le recourant a commencé un sevrage en milieu hospitalier.

Cela étant, l'écriture du 24 mai 2018 du Dr S._____ à l'assureur doit être qualifiée de demande de reconsidération. Le Dr S._____ n'a selon toute vraisemblance commencé à remplacer les comprimés d'Effentora par un patch de Durogesic Matric - dont les indications sont plus larges que celles de l'Effentora - qu'après la réponse de l'assureur du 4 juin 2018. La motivation avancée par l._____ dans sa communication du 7 mai 2018 pour justifier le changement de pratique était imprécise, car la notion d'« *indications de la liste des spécialités* » pouvait être comprise comme visant soit les limitations de la liste des spécialités, soit les indications sur lesquelles portent l'autorisation de Swissmedic et la notice destinée aux professionnels. Vu cette ambiguïté, qui a probablement suscité la demande d'éclaircissement formulée le 24 mai 2018 par le Dr S._____ concernant « *l'indication de la liste des spécialités qui n'[était] pas respectée* », il était admissible que le médecin n'interrompe pas subitement la prescription d'Effentora et qu'il se limite dans un premier temps à réduire les quantités puis, après la réception de la lettre de l._____ du 4 juin 2018, qu'il entame le remplacement de l'Effentora par un autre médicament dont les indications étaient *a priori* respectées. Eu égard au coût élevé du médicament Effentora, le délai transitoire pour s'adapter au changement de pratique doit être appliqué restrictivement et peut impliquer une prise en charge se réduisant

progressivement. Il ne ressort toutefois pas du dossier si une diminution plus rapide et plus importante aurait été possible sans mettre en danger la santé du recourant et en particulier si un séjour stationnaire de sevrage aurait pu être mis en œuvre avant le 16 juillet 2018. La cause doit donc être renvoyée à l._____ pour nouvelle décision après instruction complémentaire.

7. La décision sur opposition du 16 août 2018 a refusé la prise en charge du médicament Effentora aussi au motif que les conditions de l'art. 71a OAMal pour une prise en charge à titre exceptionnel n'étaient pas remplies.

a) L'exigence par l'art. 71d al. 1 OAMal d'une garantie spéciale de l'assureur est une condition supplémentaire particulière qui se distingue du système usuel de prise en charge dans lequel l'assureur statue a posteriori sur le respect des conditions de prise en charge. La formulation de l'art. 71d al. 1 OAMal est moins explicite que les formulations correspondantes de l'OPAS (ordonnance du 29 septembre 1995 sur les prestations de l'assurance des soins ; RS 832.112) qui précisent toutes que la prise en charge est soumise à la condition que l'assureur-maladie donne préalablement une garantie spéciale (par ex. art. 18 al. 2 OPAS). L'exigence d'une garantie spéciale n'a néanmoins de sens que si cette garantie doit être donnée avant la prescription. Certes, il ressort d'un rapport d'évaluation datant du 28 janvier 2014 que les assureurs initient en règle générale un examen rétrospectif de leur devoir de prestation lorsqu'ils constatent une prescription "hors étiquette" parmi les factures qu'ils reçoivent (Büro Vatter AG, Off-Label-Use in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung, Schlussbericht, Evaluation der Umsetzung von Artikel 71a und 71b KVV, p. 17). Cette pratique n'est toutefois conforme à l'art. 71d al. 1 OAMal que si elle porte au moins partiellement sur la prise en charge de prescriptions postérieures à la décision.

b) En l'espèce, la décision sur opposition a été rendue alors que le recourant était en cure de sevrage au Centre hospitalier L._____

pour intoxication aux opioïdes. Selon la demande de prolongation de la réadaptation stationnaire adressée le 13 août 2018 par le Dr D. _____ à I. _____, le traitement par Effentora était encore en cours de diminution. Il n'était ainsi pas *a priori* exclu, lors de la décision sur opposition du 16 août 2018, que la question de la continuation de la prise en charge du traitement par Effentora continue à se poser au cas où le sevrage échouerait.

C'est ici le lieu de rappeler qu'en fixant un délai de deux semaines pour statuer après le dépôt d'une demande complète, l'art. 71d al. 3 OAMal rappelle le principe selon lequel l'autorité ne peut statuer qu'après avoir instruit complètement la demande. Conformément à l'art. 43 al. 1 LPGA, l'assureur examine les demandes, prend d'office les mesures d'instruction nécessaires et recueille les renseignements dont il a besoin. Lorsque la demande est incomplète, l'assureur ne peut statuer en l'état du dossier sans instruction complémentaire que si l'assuré ou d'autres requérants refusent de manière inexcusable de se conformer à leur obligation de renseigner ou de collaborer à l'instruction ; il doit toutefois leur avoir adressé au préalable une mise en demeure écrite les avertissant des conséquences juridiques et leur impartissant un délai de réflexion convenable (art. 43 al. 3 LPGA). *A fortiori* en va-t-il de même en l'absence de demande, lorsque l'assureur traite une facture comme une demande informelle de prise en charge à titre exceptionnel.

Dans le cas particulier, la décision attaquée a refusé l'octroi d'une garantie spéciale aux motifs, d'une part, qu'il existait de nombreux médicaments autorisés pour le traitement de douleurs et qui étaient obligatoirement à la charge de l'assurance-maladie et, d'autre part qu'il n'y avait pas de preuves d'utilisation objectives et scientifiques du traitement par Effentora pour la maladie du recourant.

Sur le premier motif, il y a opposition entre l'avis du médecin-conseil d'I. _____ et le Dr S. _____, lequel a exposé le 24 mai 2018 que l'Effentora avait été observé comme étant le seul médicament efficace lors de l'exacerbation des douleurs du recourant. I. _____ ne pouvait

donc pas écarter l'opinion des médecins du Centre hospitalier L. _____ sans leur demander de motiver substantiellement le choix du traitement des douleurs avec l'Effentora. Cela étant, on laissera ouverte la question de savoir si l'avis du médecin-conseil sur l'absence d'études scientifique démontrant le bénéfice élevé du traitement par Effentora pour la maladie du recourant était suffisant, au regard de la formation du Dr N. _____ comme médecin généraliste, pour renoncer, en tant qu'appréciation anticipée des preuves, à toute demande adressée aux médecins du Centre hospitalier L. _____ qui avaient initiés ou poursuivi le traitement par Effentora de motiver le recours à ce traitement.

c) Le refus de garantie spéciale doit donc être annulé. Il appartiendra à I. _____ de se prononcer à nouveau sur cette question si une demande formelle de garantie spéciale de prise charge à titre exceptionnel du médicament Effentora est présentée par le recourant ou ses médecins.

8. Au vu de ce qui précède, le recours doit être admis et la décision attaquée être annulée. La cause doit être renvoyée à I. _____ pour que l'assurance statue, après instruction complémentaire, sur le droit du recourant à une prise en charge du traitement par Effentora après le 7 mai 2018 pendant un délai transitoire. Ainsi qu'elle en a convenu, l'intimée devra aussi prendre en charge les factures pour la remise du médicament Effentora avant réception de la communication du 7 mai 2018 même lorsque la facture a été transmise à l'assureur après cette date, dans la limite de ce qui a été prescrit par les médecins.

b) Le présent arrêt doit être rendu sans frais (art. 61 let. a LPGA).

Le recourant, qui obtient en grande partie gain de cause, a droit à des dépens qu'il convient de fixer à 1500 fr., TVA comprise, en tenant compte de l'importance et de la complexité du litige (art. 61 let. g LPGA ; art. 55 al. 2 et 56 al. 2 LPA-VD).

**Par ces motifs,
la Cour des assurances sociales
prononce :**

- I. Le recours est admis.

- II. La décision sur opposition rendue le 16 août 2018 par I._____ [...] est annulée, la cause étant renvoyée à cette dernière pour nouvelle décision après instruction complémentaire dans le sens des considérants.

- III. Il n'est pas perçu d'émolument judiciaire.

- IV. I._____ [...] versera à A._____ la somme de 1'500 fr. (mille cinq cents francs) à titre de dépens.

La présidente :

La greffière :

Du

L'arrêt qui précède, dont la rédaction a été approuvée à huis clos, est notifié à :

- Me Jean-Louis Duc (pour A._____)
- I._____ [...],
- Office fédéral de la santé publique,

par l'envoi de photocopies.

Le présent arrêt peut faire l'objet d'un recours en matière de droit public devant le Tribunal fédéral au sens des art. 82 ss LTF (loi du 17 juin 2005 sur le Tribunal fédéral ; RS 173.110), cas échéant d'un recours constitutionnel subsidiaire au sens des art. 113 ss LTF. Ces recours doivent être déposés devant le Tribunal fédéral (Schweizerhofquai 6, 6004 Lucerne) dans les trente jours qui suivent la présente notification (art. 100 al. 1 LTF).

La greffière :