

CONCLUSIONS

M. Jean LESSI, rapporteur public

Le traitement de l'arthrose – qui se limite en réalité à l'atténuation de la douleur – peut faire appel à des antidouleurs classiques et à vocation générale, du type antalgique (paracétamol), à des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS : Aspégic, aspirine, ibuprofène...), ou bien à des médicaments spécifiques à l'arthrose : les AASAL (anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente), qui sont censés produire des effets bénéfiques sur une longue période, tout en étant mieux tolérés sur le plan digestif que les AINS. Ils sont remboursés depuis les années 1990, figurant sur les deux listes bien connues, la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (art. L. 162-17 du CSS) et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (L. 5123-2 du CSP)

Mais des doutes sont apparus ces dernières années sur les effets réels des AASAL. A la suite d'une réévaluation de leur service médical rendu, le Gouvernement a ainsi décidé en 2011 et 2013 de radier des listes des médicaments remboursables ce que nous nommerons les AASAL de « première génération ». Cette première vague de radiations est toutefois intervenue alors qu'une « deuxième génération » d'AASAL, à base d'un nouveau principe actif, la glucosamine, venait d'être admise au remboursement en 2010 – avec, nous y reviendrons, les mêmes points d'interrogation sur le service médical réellement rendu. Ces nouveaux AASAL – Osaflexan, exploité par la société Rottapharm SAS, Flexea, des Laboratoires Expanscience, Structoflex, de Pierre Fabre, ainsi que Dolenio et Vlotaflex - ont finalement eux aussi fait l'objet d'un déremboursement décidé par des arrêtés du 16 janvier et du 2 février 2015, avec effet au 1^{er} mars.

Ces deux vagues de déremboursements, relatives aux deux générations d'AASAL, ont donné à divers épisodes contentieux partiellement imbriqués sur lesquels nous reviendrons. Par une décision du 8 avril 2015 (*Laboratoires Genevrier et autres*, n^{os} 369329 et s., aux Tables), vos 1^{ère} et 6^{ème} sous-sections réunies ont rejeté les recours dirigés contre la première vague de radiations. Aujourd'hui, il vous appartient d'examiner les recours, tous recevables, introduits, d'une part, par les sociétés Rottapharm SAS, Laboratoires Expanscience et Pierre Fabre, s'agissant de leurs spécialités respectives, et, d'autre part, par l'Association française de lutte anti-rhumatismale s'agissant des cinq spécialités concernés, contre les arrêtés de janvier et février 2015.

Les premiers moyens portent sur la régularité de la consultation de la commission de la transparence de la Haute autorité de santé, qui doit se prononcer avant toute radiation en application de l'art. R. 163-7 du CSS. Il est soutenu que , notamment lors de ses réunions du 6

et du 20 novembre 2013, la commission était irrégulièrement composée en raison de ce que, à cette date, son président et cinq autres de ses membres, nommés en septembre 2003, avaient déjà dépassé la durée maximale de mandat autorisée par l'art. R. 163-15 du CSS, selon lequel les mandats sont d'une durée de trois ans renouvelable deux fois (soit neuf ans maximum). Vous ne pourrez qu'écarter ce moyen, par les motifs de votre précédente décision du 8 avril 2015 : il s'agit en réalité d'une exception d'illégalité des décisions individuelles renouvelant le mandat de ces différents membres. Ces décisions étant devenues définitives à l'égard, du moins, des laboratoires qui soulèvent ce moyen, l'exception est irrecevable. La circonstance que le délai des neuf ans ait été atteint et dépassé en cours de mandat – le 20 septembre 2012 – est quant à elle sans incidence dès lors que votre jurisprudence, bien rappelée par A. Lallet dans ses conclusions sur votre précédente décision, vous conduit à traiter une telle critique comme une exception d'illégalité.

L'AFLAR invoque ensuite un vice de procédure tiré de ce que la commission de la transparence n'a pas rendu d'avis sur la radiation de Voltaflex – l'un des cinq AASAL en cause – de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, mentionnée à l'art. L. 5123-2 du CSP. Son avis, visé par l'arrêté de radiation de cette liste en date du 2 février, ne porterait que sur la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, mentionnée à l'art. L. 162-17 du CSS. Ce moyen procède d'un formalisme selon nous excessif. Certes, formellement, et curieusement, la commission a, pour les quatre autres AASAL, rendu un avis expressément défavorable à leur maintien sur les deux listes alors que, pour Voltaflex, la conclusion de son avis ne porte que sur la liste de l'art. L. 162-17. Mais, s'il manque une ligne de conclusion pour l'autre liste, toute la teneur de cet avis est l'insuffisance du service médical rendu. Or le SMR est une condition commune aux deux listes, ainsi qu'il résulte de l'art. R. 163-18 du CSS et son insuffisance peut légalement justifier la radiation de la liste « collectivités » (CE, 23 févr. 2011, *Sociétés Biogaran et Alept*, n° 337646, au Recueil). L'avis donné pour l'une peut donc servir pour l'autre, ainsi que vous l'avez, d'ailleurs, déjà jugé dans la décision *Laboratoires Genevrier et autres* du 8 avril 2015 (cons. 11).

Il est également soutenu que les avis de la commission de la transparence seraient insuffisamment motivés, en méconnaissance des exigences de l'art. R. 163-16 du CSS. Ce moyen n'est pas fondé. Il convient au préalable de circonscrire le périmètre de la motivation attendue de la commission lorsqu'est en cause la radiation d'une spécialité : à la différence de l'avis rendu avant inscription ou renouvellement, qui doit en principe porter sur l'ensemble des items mentionnés à l'art. R. 163-18 (outre le SMR, l'appréciation des modalités d'utilisation du médicament, l'estimation du nombre de patients, etc.), l'avis avant radiation peut se borner à constater l'insuffisance du service médical rendu, ainsi que cela résulte de la combinaison des articles R. 163-3 et R. 163-7. Et, en l'espèce, les avis rendus évoquent l'ensemble des composantes d'appréciation du SMR précisées par l'art. R. 163-3 du CSS : efficacité du médicament, effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, etc. La motivation nous paraît, intrinsèquement, suffire.

Et si vous aviez le moindre doute, en raison du caractère succinct – mais clair – de l'avis sur l'efficacité ou les alternatives existantes, vous devriez resituer ces avis dans le contexte particulier de l'espèce, qui est un processus en deux temps. En 2009 et 2010, la CT avait rendu des avis favorables à l'inscription de la deuxième génération d'ASA, tout en relevant leur SMR « faible », mais ces avis étaient à chaque fois « conditionnés à la mise en place et la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription en termes de réduction de la consommation d'AINS ». La commission avait

utilisé un procédé identique pour les AASAL de première génération en 2008. Nous n'entrerons pas dans des arguties sur le point de savoir s'il s'agit véritablement d'avis « conditionnels » - la condition étant alors suspensive plutôt que résolutoire – ou s'il plutôt d'avis univoquement favorables, mais exigeant un réexamen à court terme et pointant la zone d'ombre restant à éclaircir. Toujours est-il qu'une étude d'ensemble dite « PEGASE » a ensuite été conduite, sur les deux générations d'ASAAL et, selon la commission, elle n'a pas démontré « d'épargne de la consommation des AINS liée à la prescription des AASAL ». A partir de là, compte tenu des avis de 2009 et 2010, qui liaient assez clairement leur conclusion au résultat de cette étude, le passage en 2013 à un avis défavorable en raison d'un SMR « insuffisant » n'a pas dû constituer une grande surprise pour les laboratoires.

Pour toutes ces raisons, mais essentiellement parce que les avis nous semblent intrinsèquement assez motivés, vous ne pourrez qu'écarter le moyen.

Il est aussi soutenu que les arrêtés de radiation eux-mêmes seraient insuffisamment motivés, en violation de la directive n° 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988, dont il est au passage soutenu par l'AFLAR que le droit national n'assurerait pas la complète transposition. Le point 5 de l'article 6 de cette directive impose que les décisions de radiation « comporte un exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables », et qu'elles soient communiquées « à la personne responsable ». L'article R. 163-14 du CSS prévoit quant à lui la motivation des arrêtés de radiation et la communication de ces motifs « à l'entreprise ». L'AFLAR semble vouloir dire que ce cercle de destinataire est trop restreint au regard de la notion de « personne responsable » figurant dans la directive, qui impliquerait la communication des motifs à l'ensemble des tiers intéressés. Mais la notion de « personne responsable » nous semble au contraire étroite, renvoyant à la personne « responsable » de la mise sur le marché », notion que l'on trouve ailleurs dans la directive. Il nous semble donc que l'art. R. 163-14 assure une transposition correcte. Vous devrez donc seulement confronter les arrêtés attaqués à cette disposition nationale, et constater que les arrêtés attaqués, qui se réfèrent aux motifs des avis rendus par la commission de la transparence, que les ministres ont entendu s'approprier, avis eux-mêmes suffisamment motivés et dont les sociétés ont eu connaissance – et dont il était au demeurant indiqué qu'ils étaient « consultables sur le site de la Haute Autorité de santé » - sont suffisamment motivés.

Le groupe de moyens suivant est plus original. Les requérants invoquent une méconnaissance de l'exigence de procédure contradictoire, non pas parce que la contradiction n'aurait pas du tout eu lieu – il n'est pas contesté que, conformément à l'art. R. 163-13 du CSS, les laboratoires ont bien été informés en amont, dès le 30 décembre 2013, de l'intention des ministres de radier les spécialités afin qu'ils puissent présenter leurs observations – mais parce qu'une nouvelle couche de contradiction aurait dû avoir lieu avant l'édiction des arrêtés de radiation en janvier et février 2015 en raison, d'une part, de l'intervention, dans l'intervalle, d'une circonstance nouvelle et, d'autre part, du long délai écoulé entre l'ouverture de la procédure et la date des arrêtés.

Prenons ces deux arguments l'un après l'autre. La circonstance nouvelle, d'abord, tiendrait à l'interférence entre le contentieux des deux générations d'AASAL. Les laboratoires rappellent que le juge des référés du Conseil d'Etat avait suspendu l'exécution des arrêtés de radiation de la première génération d'AASAL (JRCE, 25 juil. 2013, *Société Laboratoires Genevrier*, n° 370266), en précisant que cette suspension valait soit jusqu'au jugement au fond soit, si elle est antérieure, à la date d'effet de la décision de radiation des ASAAL de 2^{ème} génération. Ce dispositif très particulier visait à éviter toute rupture d'égalité ou atteinte au

libre jeu de la concurrence entre deux groupes de médicaments relevant de la même classe pharmaco-thérapeutique. En conséquence de ce dispositif, la radiation des AASAL de 2^{ème} génération avec effet au 1^{er} mars 2015 a eu pour effet de remettre à exécution la radiation des AASAL de 1^{ère} génération. Les requérants en tirent argument pour dire qu'il aurait fallu, en raison de cet élément nouveau, procéder à une nouvelle contradiction avec les laboratoires concernés par la 1^{ère} vague de radiation (Expanscience, Genevrier, Negma), et donc, pour des raisons d'égalité, avec eux également.

Mais cet argument, bien alambiqué, ne vous retiendra pas. L'ensemble des laboratoires avaient dès l'origine connaissance de la solidarité établie entre les deux vagues de radiation par l'ordonnance du juge des référés, qui est en tout état de cause antérieure à l'ouverture de la procédure à l'égard des requérants, et pouvaient l'intégrer dans leurs anticipations.

Le deuxième argument, au soutien de l'obligation de refaire un nouveau tour de contradictoire, est lié au délai écoulé entre l'ouverture de la procédure et sa clôture – treize mois au total, neuf ou dix mois à partir de l'intervention de l'avis de la commission de la transparence. Ce long délai, en ce qu'il a pu laisser penser que les ministres avaient renoncé à leur projet de radiation et en provoquant ainsi un effet de surprise dommageable, serait en outre contraire aux principes de bonne administration, de confiance légitime, de sécurité juridique et à la garantie des droits résultant de l'article 16 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen.

Nous n'excluons pas que, en fonction des circonstances particulières, un délai excessif entre – pardonnez-nous cette expression malvenue en dehors du contexte répressif - la notification des griefs et la décision finale puisse être de nature à entacher d'illégalité cette dernière au regard des droits de la défense. Mais, d'une part, vous ne l'avez jamais jugé, laissant plutôt entendre le contraire dans un précédent CE, 19 juil. 2011, *L...*, n° 326610, aux Tables¹. D'autre part, à supposer que vous souhaitiez vous inspirer de votre jurisprudence sur la caducité des procédures consultatives en présence de circonstances nouvelles ou d'un délai intrinsèquement trop long (CE, 8 nov. 1991, *Union laitière normande et autres*, n° 81461, aux Tables ; CE, 3 nov. 1989, *Union des sociétés mutualistes du Boulonnais*, n° 95378, aux Tables), le délai d'un an ici écoulé ne saurait être regardé comme excessif (cf. sol. contr., pour une décision d'une nature particulière – expulsion d'un étranger : CE, 11 déc. 1987, *Ministre de l'intérieur c/ S...*, n° 21197, au Recueil), étant précisé qu'aucune exigence ne résulte de la directive n° 89/105/CEE sur ce point.

Pour les mêmes raisons, la critique, qui relève de la légalité interne, peut être écartée au regard du principe de confiance légitime, qui nous paraît utilement invocable ainsi que, en tout état de cause, au regard des principes de sécurité juridique et de garantie des droits. Pour adopter le champ lexical du premier de ces principes, un opérateur « prudent et avisé » était en mesure de prévoir l'adoption de la décision de radiation, et ne pouvait nourrir aucune « espérance fondée » de ce que les ministres avaient renoncé à leur funeste intention (CE, 16 nov. 2011, *Société ciel et terres et autres*, n° 344972, aux Tables) : avis de la commission de la transparence, radiation des AASAL historiques, notification des griefs d'une antériorité

¹ Le fichage précise que la durée qui s'écoule entre la constatation d'une irrégularité et le prononcé de la sanction administrative qui en résulte ne saurait, par elle-même, être constitutive, au motif qu'elle serait excessive, d'une atteinte aux droits de la défense entraînant l'illégalité de la sanction. La décision ajoutait « pourvu qu'un délai excessif ne se soit pas écoulé entre la date à laquelle l'irrégularité a été constatée et la date à laquelle les griefs retenus par l'administration ont été communiqués à l'intéressé ».

limitée... : tout inclinait en ce sens. Au demeurant, quelques semaines séparaient la communication des arrêtés de radiation de la date d'effet des arrêtés eux-mêmes, et, sans le nier, il faut relativiser leur impact : on passe certes à un déremboursement, mais en partant d'un remboursement à hauteur de 15 % seulement.

Nous en avons terminé avec les moyens de légalité externe. Sur le plan de la légalité interne, tout d'abord, il ne ressort pas du dossier que les ministres se seraient sentis liés par les avis de la commission de la transparence. En particulier, les propos, juridiquement approximatifs, tenus au Parlement par la secrétaire d'Etat chargée des personnes handicapées ne sauraient à eux seuls révéler que l'administration se serait méprise sur l'étendue de ses pouvoirs.

Le moyen suivant est tiré de la violation, par la commission de la transparence comme par les ministres, des articles R. 163-2 et R. 163-18, qui prévoient respectivement que l'inscription est accordée pour une durée de cinq ans et que la commission peut indiquer dans son avis « les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le demandeur à l'occasion du renouvellement de l'inscription sur la liste ». Les laboratoires requérants ne contestent pas que la commission ait pu exiger, dans ses avis de 2009 et 2010, la réalisation d'une étude dans un délai de deux ans, afin d'apprécier si les AASAL réduisaient la consommation d'AINS. Mais ils soutiennent que la commission – et par voie de conséquence les ministres – ne pouvait pas prendre en compte ses résultats avant le renouvellement de la commission ne pouvait pas prendre en compte ses résultats avant le renouvellement d'inscription, lequel devait intervenir au bout de cinq ans.

Ce moyen confine à l'inopérance : l'acte en procès n'est pas ici l'avis initial de la commission rendu en 2009-2010, qui a posé cette « condition » de réalisation d'une étude dans les deux ans, pratique qui ne nous paraît pas nécessairement exactement correspondre à la conception des études post-inscription qui découle de la seule lecture de l'art. R. 163-18. Ce sont les arrêtés de radiation. Or la radiation des listes, prévue à l'art. R. 163-7, est une procédure distincte du refus de renouvellement prévu à l'art. R. 163-6, et peut intervenir à tout moment, y compris à l'intérieur des 5 ans, lorsque le service médical rendu apparaît insuffisant. Tout comme les textes prévoient d'ailleurs que la Haute autorité de santé et, en particulier, la commission de la transparence, peut procéder « à tout moment » (art. L. 161-39) à l'évaluation du service attendu d'un produit.

Sur le fond de l'appréciation portée, il faut d'abord répondre à des critiques méthodologiques. L'AFLAR soutient que les ministres ont commis une erreur de droit en omettant de se prononcer sur l'ensemble des critères, cumulatifs, sur lesquels doit en principe se fonder l'appréciation du SMR selon l'article R. 163-3. L'administration se serait à tort focalisée sur le fait que les AASAL ne contribuaient pas à la réduction de la consommation d'AINS. Mais d'une part, comme on l'a déjà vu, les avis de la CT balaient l'ensemble des critères de l'art. R. 163-3 (efficacité, effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, etc.) Le moyen manque donc en fait. D'autre part, toute la logique du processus était précisément de n'accorder initialement le remboursement avec SMR faible, en quelque sorte, qu'au bénéfice du doute. Il était clair dès le départ que l'inscription tenait au fil de l'effet sur la consommation des AINS, effet qui conditionnait l'appréciation de la place des AASAL dans la stratégie thérapeutique et leur intérêt en termes de santé publique – compte tenu de certains effets indésirables des AINS. Il était donc logique que le nouvel avis de la commission, sans pour autant oublier les autres aspects, concentre sur ce volet.

L'Aflar soutient en outre que les ministres ont méconnu à la fois l'objectif de réduction des dépenses d'assurance maladie et l'objectif de protection de la santé, par la réduction du risque iatrogénique, animant les articles L. 162-17 du CSS et L. 5123-2 du CSP, faute en particulier d'avoir pris en compte le risque de report des prescriptions vers les AINS, qui peuvent être remboursés. En droit, ce moyen, pris en ses deux branches, est inopérant. Vous avez rappelé, en formation de section du contentieux, que dès lors qu'une décision de radiation n'est motivée que par l'insuffisance du service médical rendu, le risque d'augmentation des dépenses ou de report de prescriptions vers des spécialités présentant davantage d'effets indésirables, et sans incidence sur la légalité de la radiation (CE, Sect., 22 juil. 2015, *Société Zambon France*, n° 361962, au Recueil). Il nous semble en réalité que ce moyen est moins inopérant intrinsèquement qu'absorbé par le contrôle d'EMA que vous effectuez au vu des critères de radiation de R. 163-7, qui intègrent ces préoccupations, et auquel nous allons venir. Et en particulier, sur le premier objectif, il nous semble que les dispositions applicables visent moins à réduire « coûte que coûte » qu'à optimiser l'utilisation des ressources de l'assurance-maladie. Nous ajouterons, sur le fond, que les risques dénoncés ne ressortent en tout état de cause pas des pièces du dossier et, en particulier le fait que l'étude PEGASE ait démontré que la prescription des AASAL ne réduit pas significativement la consommation des AINS ne tend pas à accréditer l'idée que le déremboursement des AASAL entraînerait une croissance significative des AINS.

Venons-en précisément au moyen d'erreur manifeste d'appréciation, qui n'est soulevé que par le laboratoire Rottapharm s'agissant du service médical rendu par Osaflexan. Le moyen, qui revient en détail sur l'étude 3A Pégase, en critique essentiellement les biais méthodologiques qui auraient conduit la commission de la transparence à estimer que la prise d'Osaflexan ne diminuait pas la consommation d'AINS. La requérante insiste sur trois biais ou insuffisances : une période d'observation insuffisante ; un échantillonnage non représentatif de 481 bimestres d'observation, au lieu des 500 visés initialement ; une modification du protocole intervenue en cours d'étude, en particulier de la méthode de comparaison entre les patients sous Osaflexan et les autres patients. A ce dernier titre, Rottapharm insiste sur le fait que la méthode dite « C » de comparaison initialement envisagée aurait permis de conclure à une différence de risque de recours aux AINS supérieure à 18% regardée comme significative, au crédit donc d'Osaflexan. Or les méthodes « A », retenue à titre principal, et « B », préconisée par le comité scientifique, ne conduisaient pas, pour leur part, à conduire à une réduction significative de la prise d'AINS.

Qu'en pensez-vous ? Plusieurs débats nous semblent accessoires ou sans incidence, en particulier le nombre de bimestres d'observation, peu éloigné de la cible, la durée de l'exercice, moins courte que la présentation de Rottapharm le laisse penser – l'étude a démarré avant la consolidation définitive en juin 2012 du protocole, qui était déjà établi pour l'essentiel auparavant. Il faut rappeler en outre que les laboratoires requérants, dont Rottapharm, ont fait le choix de se joindre à une étude en cours – lancée à la suite de la prise de position de la CT sur la 1^{ère} génération d'AASAL. Le principal débat est à nos yeux le choix de la méthode de comparaison, étant précisé que la commission n'a pas occulté la méthode « C », favorable à Rottapharm : elle a présenté les trois méthodes, souligné les inconvénients de la méthode « C », et porté une appréciation globale. Et les inconvénients de la méthode « C » ne nous semblent pas s'écarter d'un revers de main. Cette méthode limite la comparaison aux seuls bimestres d'observation de patients recrutés avant le 4 octobre 2012, date de gel de la base Pegase. Or en raison du caractère récent de la mise à disposition des AASAL de deuxième génération, la majorité des patients sous glucosamine ont été recrutés

après cette date. C'est d'ailleurs le constat de ces difficultés de recrutement des patients sous glucosamine qui a conduit à envisager les méthodes « A » et « B », qui intègrent selon des modalités différentes des patients recrutés après le 4 octobre 2012. Au total, compte tenu du caractère restreint de votre contrôle et en l'absence d'objection décisive aux choix méthodologiques de l'administration, dont nous admettons qu'ils peuvent se discuter, nous vous proposons d'écarter le moyen d'erreur manifeste d'appréciation.

L'AFLAR soutient enfin que les décisions de radiation portent atteinte tant au principe d'égalité qu'au libre jeu de la concurrence dans la mesure où seuls certains AASAL à base de glucosamine sont soumis à prescription médicale obligatoire, d'autres (Voltaflex) n'étant pas soumis à une telle contrainte et étant par suite, s'agissant de médicaments désormais non remboursables, plus attractifs pour les patients. Mais ces moyens sont inopérants à l'encontre des arrêtés attaqués qui, par eux-mêmes, ne créent aucune différence de traitement entre les AASAL de 2nde génération, qu'ils traitent au contraire tous à l'identique au regard des conditions d'inscription. Et le principe d'égalité en droit interne n'oblige jamais à traiter différemment des situations que les conditions de prescription peuvent sans doute, en pratique, rendre économiquement différentes (CE, Ass., 28 mars 1997, *Société Baxter et autres*, au Recueil p. 114). Ce hiatus entre conditions de prescription des AASAL, au demeurant résorbé dès avril 2015, était peut-être problématique. Mais il n'incombait pas aux ministres, dans le cadre de la procédure d'inscription ou de désinscription, de le combler. Quant au débat sur l'autorité compétente pour décider de soustraire Voltaflex à PMO, il est encore plus inopérant ici. Enfin, un ultime moyen, abandonné par Rottapharm et Expanscience mais maintenu par la société Pierre Fabre, tiré de la rupture d'égalité entre les deux générations d'AASAL, manque en fait.

Par ces motifs nous concluons au rejet des requêtes.