N°s 387890, 388228, 388353
Syndicat Les Entreprises du médicament et autres

1ère et 6ème chambres réunies
Séance du 8 juin 2016
Lecture du 29 juin 2016

CONCLUSIONS

M. Jean LESSI, rapporteur public

La prescription « hors autorisation de mise sur le marché (AMM) », c'est-à-dire la prescription d'une spécialité déjà autorisée, mais dans une indication ou une modalité d'utilisation non prévue dans l'AMM, n'est pas interdite aux médecins prescripteurs, dès lors qu'ils estiment que le remède est « suffisamment éprouvé » scientifiquement, et qu'il correspond aux besoins de leur patient (cf. CE, 19 oct. 2001, *D*..., n° 210590, au Recueil), besoins insuffisamment couverts par la palette des médicaments autorisés et leurs indications. Mais le scandale dit du « Mediator », dont les prescriptions hors AMM représentaient entre 15 et 20 % des prescriptions, a mis en lumière les risques de cette pratique : risque d'une inexacte appréciation des mérites et des risques du médicament dans un champ que souvent les études pré-AMM n'ont pas investigué ; risques liés à l'insuffisant suivi des patients faisant l'objet de telles prescriptions.

Le législateur est donc intervenu, par la loi du 29 décembre 2011[1], pour en renforcer l'encadrement en créant un nouvel outil, les Recommandations temporaires d'utilisation – RTU[2]. L'objet des RTU, élaborées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est de « sécuriser » les prescriptions hors AMM. Il s'agit juste de sécurisation : les RTU ne sont ni nécessaires à la prescription hors AMM – qui reste possible malgré l'absence de RTU – ni suffisantes, le médecin devant toujours apprécier au cas par cas ce que l'état de son patient exige. Mais il s'agit d'une véritable sécurisation, par la mise à disposition dans la RTU des médecins d'un état à jour des données acquises de la science permettant de présumer le rapport bénéfice risques favorable d'une utilisation hors AMM – il ne peut s'agir que d'une présomption car, par construction, tout le processus d'études pré-AMM n'a pas été conduit ; sécurisation, ensuite, par l'organisation d'un suivi des patients faisant l'objet de telles prescriptions ; sécurisation, enfin, par la définition des modalités de remboursement de ces prescriptions.

Ces fondamentaux sont intangibles depuis 2011. Mais les paramètres du dispositif, codifié à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, ont déjà été modifiés à trois reprises.

[1] Loi n° 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
[2] A ne pas confondre avec les ATU, autorisations temporaires d'utilisation, qui concernent pour leur part des médicaments n'ayant pas encore d'AMM.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

En 2011, la première génération de RTU était la réponse immédiate au scandale du Mediator : on a alors parlé de « RTU thérapeutiques », élaborées en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, lorsqu'il apparaît important de mettre une spécialité à disposition des patients dans l'attente ou dans l'impossibilité[3] d'obtenir une extension de l'AMM initiale à de nouvelles indications. Pour reprendre les termes d'une requête : il y a un besoin thérapeutique, et un certain « vide thérapeutique » que la prescription hors AMM va permettre de combler, sous réserve que le médecin l'estime indispensable compte tenu de l'état du patient. C'est toute la logique, on l'a vu, de la prescription hors AMM, avant même cette loi. Un premier train de mesures réglementaires d'application a été pris par un décret n° 2012-742 du 9 mai 2012.

La LFSS pour 2013 (loi n°2012-1404 du 17 décembre 2012) a ajouté à ce premier cas de figure la possibilité d'élaborer une RTU à titre exceptionnel en présence d'une alternative médicamenteuse pour générer des économies pour l'assurance-maladie, lorsque la segmentation du marché et des indications de spécialités en présence, et leurs prix respectifs, pourrait justifier de prescrire hors AMM un médicament moins cher plutôt que de prescrire intra-AMM la spécialité plus chère. La novation était considérable, et on a alors pu parler de RTU économiques[4].

Les doutes que cette deuxième génération de RTU, qui n'a jamais reçu d'application, pouvait susciter au regard du droit de l'Union, ont conduit le législateur à réécrire le dispositif, par la LFRSS pour 2014 du 8 août 2014 (loi n° 2014-892). Les RTU « économiques » disparaissent, mais la condition de « vide thérapeutique » est réécrite en des termes qui ont pour effet d'étendre, de manière significative, le champ des RTU « thérapeutiques ». Désormais, l'élaboration d'une RTU autorisera le médecin à prescrire hors AMM en l'absence de « spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique » autorisée – alors qu'initialement, c'était en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée. En l'absence de RTU, en revanche, on retrouve la condition initiale : le médecin ne peut prescrire hors AMM reste possible en « l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée ». La nuance peut paraître mince entre ces deux formulations mais, nous y reviendrons, elle est significative.

Le Syndicat Les entreprises du médicament (LEEM), la société Roche SAS, la société Novartis Europharm Limited et la société Novartis Pharma, qui ont tous intérêt pour agir, vous demandent d'annuler pour excès de pouvoir le décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les dispositions réglementaires relatives à l'élaboration des RTU. Le moyen tiré de l'irrégularité de la consultation du Conseil d'Etat devant être écarté au vu des pièces produites en défense par le ministre, les requérants soulèvent plusieurs séries de critiques de fond.

1. Une première série de moyens critique la compatibilité du dispositif des RTU avec la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, dont l'article 6 interdit la mise sur le marché d'un médicament sans AMM, ce dont les requérants déduisent – comme la Cour de justice – qu'en principe la directive interdit la mise à disposition d'un médicament autorisé en dehors du

[3] En raison de la difficulté par exemple de conduire des essais cliniques pour certaines catégories de patients.
[4] v. sur ces évolutions notamment A. Degrassat-Théas, J. Peigné, RDSS 2015 289 ; C. Mascret, LPA, 6 décembre 2012, 244, 4 ; V. Vioujas, RGDM 2013, Panorama de droit pharmaceutique 2013, 71.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

champ de son AMM, champ défini en termes d'indications thérapeutiques et de modalités d'utilisation.

Les requérants admettent que l'article 5, paragraphe 1 de cette même directive autorise les Etats membres « en vue de répondre à des besoins spéciaux, [à] exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe. » Sur la base de cet article 5, dont il faut avouer qu'elle a fait une lecture relativement constructive, la Cour de justice a admis qu'il soit dérogé à l'article 6 et qu'un médicament soit mis à disposition en dehors de son AMM sous certaines conditions très strictes. Comme elle l'a jugé dans trois arrêts de 2012, 2013 et 2015[5], l'article 5 est « *une disposition dérogatoire spécifique, d'interprétation stricte, applicable dans des cas exceptionnels, dans lesquels il y a lieu de répondre à des besoins spéciaux de nature médicale, en l'occurrence dans des circonstances où un médecin, à l'issue d'un examen effectif de ses patients et en se fondant sur des considérations purement thérapeutiques, prescrit un médicament ne disposant pas d'une AMM valable dans l'Union et dont il n'existe pas d'équivalent autorisé sur le marché national ou se trouvant indisponible (…)* ».

Les requérants soutiennent cependant que la loi, et le décret qui la reprend mot pour mot, n'ont pas respecté cette jurisprudence et, notamment qu'ils n'ont pas correctement défini la condition de vide thérapeutique.

Il s'agit de l'une des questions les plus importantes de ces dossiers. La cour, dans ces trois arrêts, a subordonné la prescription hors AMM à l'absence d'« équivalent autorisé » (2012, 2015). Les requérants soutiennent qu'en interdisant la prescription hors AMM en présence d'une « spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique », et en l'autorisant *a contrario*, si une RTU a été élaborée, dès lors qu'un des éléments de cette « triple identité » n'est pas vérifié, c'est-à-dire s'il y a une simple différence de principe actif ou de dosage ou de forme galénique, la loi et le décret ont ouvert trop grand la porte des dérogations. Un médicament peut selon eux différer d'un autre par son seul principe actif, par son seul dosage ou par sa seule forme, tout en restant « équivalent » en termes de finalité thérapeutique.

Cependant, il nous paraît difficile de reprocher aux autorités françaises d'avoir méconnu une jurisprudence qu'elles ont entendu scrupuleusement codifier, de manière peut-être trop littérale et zélée d'ailleurs. Dans son arrêt de 2012, et dans celui de 2015, la Cour a exclu la reconnaissance de besoins spéciaux en présence de médicaments ayant « les mêmes substances actives, le même dosage et la même forme ». Il s'agissait là, pour la Cour, d'illustrer un cas d'absence de besoins spéciaux. Les textes nationaux, recopiant cette formule, y ont lu un a contrario.

Cette lecture nous paraît légitime, pour deux raisons. La première est que la Cour elle-même a admis expressément, dans son arrêt de 2013, que la seule différence de principe actif entre deux spécialités – il s'agissait de l'Avastin et du Lucentis, que l'on reverra – pouvait justifier une mise à disposition hors AMM. Et dans ce même arrêt, elle a expressément indiqué qu'une utilisation d'une spécialité « dans des volumes d'injection différents de ceux prévus dans

[5] CJUE, 29 mars 2012, Commission c/ Pologne, aff. C-185/10 ; CJUE 11 avr. 2013, Novartis Pharma, aff. C-535/11 ; CJUE, 16 juil. 2015, Abcur AB c/ Apoteket Farmaci AB, aff. C-544/13.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

l'AMM » pouvait relever de la dérogation de l'article 5 (cons. 47) : la différence peut donc tenir à autre chose qu'au seul principe actif. La Cour a elle-même rappelé qu'il appartenait au médecin, « en se fondant uniquement sur des considérations thérapeutiques propres à ses patients » de préférer le cas échéant un traitement « *hors AMM, selon la forme galénique et la posologie qu'il estime appropriées* ».

La deuxième raison, plus fondamentale, est à nos yeux que le dispositif des RTU est un système à double clé : même en présence d'une RTU, la loi prévoit que la prescription hors AMM suppose que le médecin l'estime « indispensable » à l'amélioration ou à la stabilisation de l'état du patient. Il ne suffira donc pas qu'une RTU couvre un médicament au bénéfice d'une simple différence de dosage ou de forme : encore faudra-t-il que le médecin estime lui aussi que cette petite différence rende le hors AMM indispensable. Et si l'on peut penser qu'il sera plus aisé de justifier les distances prises avec l'AMM par la différence de principe actif, on ne peut exclure que les données propres à un patient n'exigent, par exemple, de tenir compte de la forme galénique.

Quant à la crainte que les RTU soient détournées pour autoriser le recours à des génériques de la spécialité de référence sans AMM, elle nous paraît exclue compte tenu de la définition que l'article L. 5121-1 donne du « générique », comme étant le médicament qui « a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique » que la spécialité de référence. A priori, la triple identité sera vérifiée pour un générique ainsi défini.

Les requérants ajoutent que la loi et le décret, à travers l'assouplissement de la condition de vide thérapeutique décidé en 2014, poursuivent de manière dissimulée un objectif d'ordre purement financier : il s'agit de maintenir la logique de RTU économiques sans le dire, et d'encourager la prescription hors AMM de spécialités et leur remboursement à la place d'alternatives autorisées plus onéreuses, et notamment de permettre la mise à disposition de l'Avastin en substitution au Lucentis dans le traitement de la DMLA. Mais, comme nous vous l'avons dit, la loi a été modifiée pour supprimer l'hypothèse des RTU purement « économiques ». Telle qu'elle est écrite, la loi ne permet pas d'y recourir pour des motifs exclusivement financiers, conformément à la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne. Certes cette idée n'était pas absente des débats parlementaires mais comme le rappelait Georges Vedel, il n'existe pas de « détournement de pouvoir législatif ». La loi devra être appliquée telle qu'elle est conçue et écrite.

Toujours au regard de la jurisprudence de la Cour de justice sur les dérogations autorisées par l'article 5 de la directive, il est soutenu que le dispositif prévu par la loi et mis en œuvre par le décret contredit le caractère « exceptionnel » que doivent conserver ces dérogations. Roche notamment rappelle que la RTU est un document d'ordre général élaboré par l'ANSM concernant un médicament, indépendamment de l'examen des *besoins spéciaux* d'un patient précis, alors que ces besoins sont au cœur du régime dérogatoire. Le laboratoire ajoute que la RTU est certes de durée limitée dans le temps (3 ans) mais renouvelable. En outre, le remboursement se fera à un prix supérieur à celui de la spécialité pour tenir compte des coûts de reconditionnement, reconditionnement qui renvoie à une opération quasi-industrielle, et non à du sur-mesure pour un patient donné (art. R. 162-17-2-1).

Ce moyen met le doigt sur un paradoxe, tenant au miroitement entre un article 5 de la directive rédigé pour du cousu main, et un instrument d'ordre général tel que la RTU. Mais il

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

n'y là rien de contradictoire. D'abord, la Cour elle-même a pris des libertés avec un article 5 que l'on aurait juré rédigé pour des préparations magistrales – le médicament doit répondre à une « commande loyale et non sollicitée » et être « élaboré » conformément aux « spécifications » du praticien. Ensuite, et surtout, on retrouve le système de double clé. L'utilité de la RTU repose il est vrai sur l'identification d'une catégorie de besoins spéciaux, qui méritent l'édiction d'un document général, mais il y a toujours l'obligation pour le praticien de boucler avec les besoins individuels et « spéciaux » de son patient. Enfin, il faut rappeler la simple dimension de sécurisation qui est celle des RTU, qui synthétisent les connaissances médico-scientiques à un instant t, et organisent un suivi des patients dans le cadre du protocole de suivi et du recueil des informations prévu par l'art. L. 5121-12-1. Il ne s'agit donc pas d'ôter à l'acte de prescription hors AMM son indispensable assise individuelle, et exceptionnelle, mais de ne plus laisser les prescripteurs seuls. Les requérants soutiennent qu'il ne s'agirait pas seulement de sécuriser, mais en réalité d'encourager au développement de la prescription hors AMM. Mais s'il est évident qu'un surcroît de sécurité peut avoir cet effet, tel n'est pas l'objet des dispositions litigieuses.

Nous vous proposons donc de juger que le dispositif français ne méconnaît pas par lui-même, au stade des dispositions législatives et réglementaires générales, et sans préjudice des conditions de mise en œuvre au cas par cas, la clause de dérogation de l'article 5. Par suite, les moyens tirés de ce qu'il revient à modifier les conditions de l'AMM sans emprunter la procédure spécifique prévue à cette fin, et qu'il permettrait au médecin de prescrire le médicament sous une forme galénique et une posologie différant de celles indiquées dans l'AMM, et qu'il méconnaîtrait les dispositions des articles 6 et 8 de la directive qui encadrent la procédure de demande d'AMM ou de modification d'AMM, deviennent inopérants, dès lors qu'on sort du champ de cette directive. Et en tout état de cause, la RTU n'est pas un régime d'autorisation se substituant à l'AMM, elle n'est pas une « AMM-bis » : elle porte sur un médicament déjà autorisé, ne fait pas obstacle au dépôt d'une demande d'extension ou de modification d'AMM, et reste très encadrée.

2. Nous en avons terminé avec la directive 2001/83/CE. Le moyen suivant, toujours sur le plan du droit de l'Union, est tiré de la méconnaissance du règlement 726/2004 du 31 mars 2004, qui est aux spécialités couvertes par une AMM délivrée par la Commission européenne au terme de la procédure centralisée ce que la directive est aux AMM nationales. Selon les requérants, la RTU, en ce qu'elle peut s'appliquer non seulement à des spécialités couvertes par une AMM nationale, mais aussi à des spécialités couvertes par une AMM européenne porte atteinte à la compétence exclusive conférée aux autorités européennes par le règlement 726/2004 du 31 mars 2004 pour délivrer ou modifier les termes d'une AMM.

Il est vrai que ni la loi ni le décret ne distingue entre AMM nationales et européennes, ce dont on peut déduire que ces textes valent pour les deux[6].

Mais la dérogation de l'article 5 de la directive 2001/83 CE nous paraît applicable aux médicaments sous AMM européenne. En particulier, l'article 83 du règlement permet aux Etats membres de rendre disponible un médicament sans AMM, mais faisant l'objet d'une demande d'AMM ou qui est en cours d'essais cliniques, pour un usage compassionnel, en précisant que « *le présent article est sans préjudice de la directive 2001/20/CE et de l'article 5 de la directive 2001/83/CE* ». Le règlement réserve donc l'application de l'article 5 de la

[6] Et comme le souligne le LEEM, les RTU peuvent notamment porter sur des « maladies rares » (art. R. 5121-76-3, -5 et -6) ou des cancers, que les médicaments relevant de la procédure centralisée ont vocation à traiter.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

directive[7]. En outre, la CJUE elle-même a jugé le point dans son arrêt du 11 avril 2013, déjà mentionné, où elle évoque la possibilité d'appliquer l'article 5 dans le cas de l'Avastin, en relevant que celui-ci dispose d'une « AMM communautaire » (pt. 48). Vous ne sauriez être plus restrictifs que la Cour.

La société Roche souligne ensuite le risque de contradiction entre les appréciations sur la sécurité et l'efficacité du médicament portées aux niveaux national et européen, si d'aventure l'ANSM élabore une RTU en présumant un rapport bénéfices-risques favorable puis que, dans le cadre d'une demande d'extension d'AMM européenne ultérieure, l'Agence européenne du médicament conclut, au vu d'études approfondies, en sens inverse. La société évoque aussi le risque qu'un refus communautaire soit contourné par le biais de la procédure de RTU. Dans les deux cas, les textes nationaux auraient omis de coordonner les deux autorités.

Mais une RTU est élaborée pour une « durée maximale de trois ans » - pas pour une durée préfixe - au vu des « données disponibles » à un moment donné : une évaluation de l'Agence européenne peut évidemment, et par excellence constituer une donnée nouvelle conduisant à reconsidérer la position initiale, notamment sur la présomption de rapport bénéfice-risque, qui n'est, rappelons-le, qu'une simple présomption à corroborer ou renverser. Et ce qui vaudrait pour tout acte d'ordre général – la possibilité voire même le devoir de l'abroger s'il devient ou apparaît illégal – vaut pour la RTU. L'article R. 51521-76-8 prévoit d'ailleurs expressément la possibilité pour le DG de l'ANSM de « modifier » ou de « retirer », c'est-à-dire d'abroger la RTU si les conditions auxquelles l'article L. 5121-12-1 subordonne son élaboration ne sont plus remplies.

3. La série suivante des moyens peut être regroupée sous l'étendard de la protection de la santé publique, au titre de l'objectif constitutionnel de sauvegarde de la santé publique, dérivé du 11ème alinéa du Préambule de 1946, et de l'objectif analogue consacré par les articles 168 TFUE et 35 de la Charte des droits fondamentaux[8]. Ils sont d'abord tirés de ce que le décret n'a pas suffisamment encadré la procédure d'élaboration et de mise en œuvre des RTU.

Ces moyens sont à la limite de l'inopérance, l'essentiel, voire la totalité de la procédure d'élaboration ayant été déterminée par le décret du 9 mai 2012. Le décret attaqué modifie et complète certes les dispositions issues de ce premier texte, mais sur des points ne présentant pas d'adhérence évidentes avec les vides, ou les trous, que les requérants dénoncent. Les moyens tendent donc non seulement à une annulation du décret attaqué « en tant qu'il n'a pas » suffisamment précisé certaines chose – nous n'osons parler d' « incompétence négative » -, mais en outre cette carence se rattacherait tout au plus à l'objet du décret précédent.

[7] En outre, l'article 13 du règlement prévoit que l'AMM centralisée « confère, dans chaque Etat membre, les mêmes droits et les mêmes obligations qu'une autorisation de mise sur le marché délivrée par cet Etat membre conformément à l'article 6 de la directive 2001/83/CE ». L'exploitant de l'AMM communautaire ne dispose donc pas d'un droit plus étendu que celui d'une AMM nationale et qui pourrait faire obstacle à l'application des dérogations de l'article 5.

[8] En principe, un moyen tiré de l'invocation du droit primaire est inopérant au stade de la mise en œuvre d'une directive. Mais ici il s'agit de mettre en œuvre une dérogation conduisant à écarter l'application de la directive 2001/83/CE.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

En tout état de cause, les moyens devraient être écartés au fond. Comme avait semblé l'exiger[9] le Conseil constitutionnel dans sa décision 2012-659 DC du 13 décembre 2012 pour conclure à la conformité des RTU « économiques » au 11ème alinéa du préambule de 1946, le décret a bel et bien « fixé les modalités selon lesquelles l'efficacité thérapeutique justifiant la RTU est établie ». Les articles R. 5121-76-4 et -5 organisent la collecte d'information sur les données acquises de la science à la date d'élaboration de la RTU, auprès du titulaire de l'AMM ainsi que, en cas de maladie rare ou de cancer, auprès d'organismes publics d'expertise, et tout l'objet du dispositif de suivi est aussi de corroborer la présomption qui s'en dégage. Si le décret n'a pas prévu le recueil de données comparatives d'efficacité et de sécurité, qui peuvent effectivement s'avérer judicieuses depuis l'élargissement du champ des RTU thérapeutiques en 2014 alors qu'elles tombaient moins naturellement sous le sens dans le dispositif antérieur, il ne les a pas exclues et leur prise en compte sera sans doute nécessaire, dans certains cas, pour étayer la présomption. Et la RTU doit bien comporter, selon l'article R. 5121-76-1, un « argumentaire faisant apparaître les données disponibles qui permette de présumer que les bénéfices attendus de la spécialité concernée sont supérieurs aux risques encourus dans cette indication ou ces conditions d'utilisation. »

On comprend l'esprit des requêtes : les RTU seraient des sous-AMM, aux effets équivalents et sans les garanties afférentes. Mais la comparaison avec le luxe procédural dont est entourée la délivrance d'une AMM est faussée, car précisément les choses ne sont pas comparables, pour les raisons que nous avons déjà indiquées. Et si les RTU ne garantissent pas par elle-même une sécurité à 100 %, elles ont le mérite d'améliorer l'existant.

Diverses autres critiques ponctuelles devraient être écartées. Le silence du décret sur les conditions de reconditionnement ne saurait, compte tenu de son objet, l'entacher d'illégalité. De même, nous voyons mal ce que le décret aurait pu dire de plus, en matière d'information du patient au moment de la prescription hors AMM, que ce que se dit déjà, de manière assez précise, la loi au III de l'art. L. 5121-12-1[10]. Quant aux cas où les alternatives disponibles feraient l'objet de précautions particulières de suivi, dans le cadre de plan de gestion des risques (PGR) ou d'un plan de minimisation des risques (PMR), il nous semble que ces précautions devront le cas échéant trouver un écho dans la définition des conditions de suivi des patients, sans que le décret soit entaché d'illégalité pour ne pas avoir expressément réservé cette problématique[11].

Toujours sous l'étendard de la santé publique, le décret serait trop laxiste sur le suivi des patients, faute notamment d'obliger les prescripteurs à faire remonter des informations sur la pratique des prescriptions hors AMM. Mais ce moyen manque en fait : le décret attaqué introduit au contraire à l'art. R. 5121-76-2 une obligation, pour les prescripteurs, de participer au suivi des patients traités hors AMM, en sus de leurs obligations préexistantes en matière de pharmacovigilance.

---

[9] Ce n'est pas une réserve de constitutionnalité, mais un élément relevé au soutien du dispositif de validation.

[10] III. — Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, le cas échéant, de l'existence d'une recommandation temporaire d'utilisation, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : " Prescription hors autorisation de mise sur le marché " ou, le cas échéant, " Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation ".
Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.

[11] De même, le décret n'aurait légalement pu exclure par principe, faute pour cette distinction de se trouver dans la loi, les médicaments pour lesquels une expérience clinique a été acquise dans une aire thérapeutique différente, par exemple si un anti-cancéreux venait à être prescrit hors oncologie.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

4. Une quatrième série de moyens est tirée de la violation par le dispositif des RTU de la « liberté d'entreprise » protégée par l'article 16 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union, en raison de la lourdeur excessive des obligations mises par la loi et le décret attaqué à la charge du titulaire de l'AMM d'une spécialité sous RTU. Rappelons que selon la Cour de justice, la « *liberté d'entreprise ne constitue pas une prérogative absolue, mais doit être prise en considération par rapport à sa fonction dans la société (...) cette liberté d'entreprise peut être soumise à un large éventail d'interventions de la puissance publique susceptibles d'établir, dans l'intérêt général, des limitations à l'exercice de l'activité économique* » (CJUE, 22 janv. 2013, Sky Österreich GmbH, aff. C-238/11, pts. 45 et 46). En l'espèce, c'est évidemment au regard de l'objectif consistant à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine, reconnu par les articles 168 du TFUE et 35 de la Charte des droits fondamentaux, que poursuit le dispositif des RTU, que l'atteinte – réelle - à la liberté d'entreprise doit être appréciée.

En l'espèce, la configuration est doublement originale. D'abord parce qu'il s'agit moins d'une limitation à l'exercice d'une activité économique que de l'obligation faite à un opérateur d'exercer une activité contre son gré. Ensuite parce que le faisceau d'obligations mises à la charge des laboratoires concernés résulte en partie de la loi elle-même, en partie du décret attaqué, mais aussi du précédent décret de 2012, non attaqué, que le nouveau texte modifie et complète. Les requérants ne remettent pas frontalement en cause la légalité des obligations découlant de ce précédent décret – en particulier l'obligation de suivi des patients traités hors AMM. Ils ne le pourraient d'ailleurs pas, compte tenu de votre refus constant d'adopter[12], la jurisprudence « loi relative à l'état d'urgence en Nouvelle-Calédonie » du Conseil constitutionnel[13].

Mais il nous paraît nécessaire a minima de tenir compte de l'ensemble des dispositions résultant de ces deux décrets, dès lors, d'une part, que la loi de 2014 et le décret subséquent ont modifié la portée du dispositif en redéfinissant la condition de vide thérapeutique et, d'autre part, qu'on vous demande d'opérer une balance globale de la somme des restrictions issues de la loi et de ces décrets au regard de la liberté d'entreprise, ce qui suppose de savoir si les dispositions issues du nouveau décret, combinées à celles de la loi et du décret antérieur constituent la goutte d'eau qui ferait déborder le base ou aggraverait son débordement.

<u>Première sujétion invoquée : le fait même que la RTU puisse être élaborée contre le gré du titulaire de l'AMM sans que le laboratoire puisse s'y opposer</u>. Mais cette obligation ne saurait dans son principe même caractériser une atteinte excessive : cette dimension unilatérale est consubstantielle au dispositif, qui poursuit un objectif légitime de santé publique et qui vise moins à autoriser par lui-même la prescription hors AMM qu'à la « sécuriser » pour les praticiens.

<u>La deuxième sujétion invoquée manque en fait</u>. Ni la loi ni le décret n'obligent le titulaire de l'AMM d'une spécialité pour laquelle une RTU est envisagée à demander une extension d'AMM s'il ne le souhaite pas. L'article R. 5121-76-4 prévoit seulement, en recopiant la loi, que, lorsque l'ANSM envisage d'élaborer une RTU, le laboratoire lui indique « 8° <u>Le cas échéant [son] intention</u> (…) de déposer une demande [d'extension] (…) ». Au passage, le

[12] Sauf en matière répressive : CE, Sect., 24 janv. 1992, *Association des centres distributeurs Edouard Leclerc*, n° 68122, au Recueil

[13] Décision n° 85-187 DC du 25 janvier 1985.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

moyen tiré de l'incompétence du décret manque en fait pour les mêmes raisons, de même que celui tiré de la violation par le décret de l'article 4 de la Déclaration des droits de l'homme et des citoyens. Autre sujétion inexistante : un laboratoire n'est nullement tenu de poursuivre la commercialisation d'une spécialité s'il ne le souhaite pas mais seulement, s'il la poursuit, de tolérer dans certaines hypothèses des prescriptions hors AMM.

La troisième série de sujétions a trait au suivi des patients concernés. Les requérants ne reviennent pas, dans son principe, sur l'obligation de suivi *ad hoc* des patients traités hors AMM sous RTU, prévue par la loi et le décret précédent, à l'art. R. 5121-76-1 du CSP. Ce suivi est essentiel dans ce dispositif issu de l'affaire Mediator. Nous insisterons sur le fait qu'il s'agit d'un suivi *ad hoc*, s'ajoutant au circuit existant de pharmacovigilance. La pharmacovigilance portait déjà sur les prescriptions non conformes à l'AMM (art. R. 5121-151 du CSP ; v. aussi l'article 23 de la directive 2001/83 modifiée par la directive 2010/84/CE). Mais la vocation de ce suivi ad hoc est un peu plus large : il s'agit de faire remonter des informations « *relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité* ». Comme le rappellent les requérants, le décret de 2012 a mis le coût de ce suivi, notamment la collecte des informations auprès des prescripteurs et des pharmaciens, à la charge exclusive du laboratoire titulaire de l'AMM (art. R. 5121-76-7).

Ce que critique la société Roche, ce n'est ni l'obligation de suivi, ni d'ailleurs en tant que telle le fait qu'elle soit à la charge des laboratoires. C'est le fait que les modalités de ce suivi ne sont plus définies, comme dans la loi et le décret de 2012, par une *convention* entre le laboratoire et l'ANSM, mais, depuis la loi de 2014, par un « protocole de suivi des patients » élaboré unilatéralement par l'ANSM et joint à la RTU. Compte tenu de la lourdeur et du coût de ce suivi, l'impossibilité pour le laboratoire de concourir à la rédaction du protocole porterait une atteinte supplémentaire à la liberté d'entreprise. Mais relevons d'abord que le laboratoire pourra faire part à l'ANSM de ses observations. Surtout, ce changement nous paraît en réalité mettre l'outil de suivi en cohérence avec la finalité même de la création des RTU. Un document unilatéral paraît plus adapté s'agissant d'une obligation pesant aussi sur les tiers, les prescripteurs et les pharmaciens, à charge pour le laboratoire de collecter auprès d'eux et de faire remonter les informations. Dans cette optique, il paraît légitime que l'ANSM ait le dernier mot sur les modalités de suivi, le tout sous le contrôle du juge. Enfin, la dimension unilatérale était nécessaire pour assurer le bouclage du dispositif, car on aurait mal vu une RTU demeurer sans que la convention de suivi ne soit signée[14]…

La quatrième série de sujétions invoquées a trait à l'importante problématique de la responsabilité en cas de préjudice causé par une prescription hors AMM sous RTU. La loi, ou le décret ne pouvaient selon les requérants obliger le laboratoire à commercialiser son médicament au-delà du champ de sa propre AMM, avec les risques que cela comporte, sans prévoir en contrepartie, soit une disposition dégageant le fabricant de toute responsabilité à l'instar de ce que prévoit l'article L. 3131-3 du code de la santé publique pour l'utilisation hors AMM d'une spécialité en cas d'urgence suscitée par une menace sanitaire grave, soit une garantie ou une indemnisation du laboratoire, soit *a minima* l'obligation pour l'ANSM de soutenir la démarche d'extension de la garantie assurantielle du laboratoire que prévoyait la convention-type élaborée en 2012.

[14] La société Roche, tout en relevant que le décret de 2014 ouvre la possibilité pour le titulaire de l'AMM de sous-traiter ce suivi par contrat écrit après autorisation l'ANSM, critique en outre le caractère discrétionnaire de cette autorisation de la sous-traitance : mais nous ne voyons pas comment cette souplesse donnée au laboratoire dans l'exécution de ses obligations pourrait aller à l'encontre de la liberté d'entreprendre, sous réserve que l'ANSM en fasse un usage légal.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

Nous vous proposons d'écarter cette partie de la contestation comme inopérante, d'une part, faute pour la loi de régir en quoi que ce soit la question de la responsabilité du laboratoire, et donc faute pour le décret de mettre en œuvre la loi sur ce point et, d'autre part, faute pour le pouvoir réglementaire d'être compétent pour prévoir de son propre mouvement un régime particulier de responsabilité au regard de l'article 34 de la Constitution[15].

Cinquième et dernière série de sujétions invoquées sous le timbre de la liberté d'entreprise : la diffusion des RTU. Le décret de 2012 avait prévu, à l'art. R. 5121-76-9, la publication des RTU sur le site internet de l'ANSM, et leur diffusion par l'Agence auprès des ordres professionnels. Mais la loi du 8 août 2014 a inséré à l'article L. 5121-12-1 une phrase selon laquelle les RTU sont « mises à la disposition des prescripteurs par le titulaire de l'AMM. » Tirant les conséquences de cette modification de la loi, le décret de 2014, sans revenir sur la publication des RTU sur le site internet de l'agence, a substitué à l'information des ordres par les soins de l'agence la diffusion de les RTU auprès des prescripteurs par le laboratoire lui-même, après avis préalable de l'ANSM[16]. Ce circuit de diffusion auprès de l'ensemble des prescripteurs, doublonnant la publication de la RTU par l'agence, et à la charge du laboratoire, nous paraît lourd, mais dès lors que les modalités de cette diffusion sont à la discrétion du laboratoire, nous ne vous proposons pas d'annulation.

Enfin, les requérants insistent, en lien avec leur argumentation sur la liberté d'entreprise, que la trop grande marge d'appréciation laissée à l'ANSM sur le principe même de l'élaboration d'une RTU ou sur le champ couvert par chaque RTU induirait un risque de rupture d'égalité entre les laboratoires qui seront pour schématiser « victimes » de la RTU et les laboratoires concurrents sous AMM. Mais cette rupture n'est pas portée par les textes généraux attaqués, et vous ne pourrez que préciser qu'il appartiendra à l'ANSM d'exercer sa faculté d'élaborer des RTU dans le respect du principe d'égalité, qui fait obstacle à ce que des spécialités concurrentes fassent l'objet d'une différence de traitement manifestement disproportionnée au regard de la différence de situation ou du motif d'intérêt général qui la justifieraient.

Au total, tant dans son économie générale que dans ses diverses obligations, le dispositif mis en place par la loi et le décret ne nous paraît pas incompatible avec la « liberté d'entreprise ».

5. Nous en arrivons au dernier moyen, tiré de la violation du principe de confiance légitime, dont l'invocation est opérante.

Selon Novartis, l'introduction des RTU en droit français aurait porté une atteinte excessive aux effets que les titulaires d'AMM antérieures à l'entrée en vigueur de la loi de 2011 pouvaient légitimement attacher à ces autorisations, qui constituent l'aboutissement d'un processus long et reposent sur une évaluation d'un marché pensé à partir du champ de l'AMM sollicitée. L'extension en 2014 des RTU aux hypothèses où existe un équivalent différant par son principe actif, son dosage ou sa forme aurait rajouté à cet effet de surprise. La requérante

[15] Ceci dit, la question est, sur le fond, délicate, même si nous pensons que, dans le silence des textes, s'appliquent les régimes classiques de responsabilité du fait des médicaments qui, contrairement à ce qui est soutenu, ne font pas reposer tout poids des responsabilités sur les épaules du laboratoire : celui-ci peut voir sa responsabilité engagée pour produit défectueux ; le prescripteur peut voir sa responsabilité personnelle engagée, dans les règles de droit commun, s'il l'a prescrit à mauvais escient ; l'administration peut voir la sienne engagée, là aussi selon les règles de droit commun, si elle a élaboré une RTU illégale ayant directement causé des dommages.

[16] Et rappelé que cette information ne doit pas constituer une publicité au sens de l'article L. 5122-1

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.

déduit du bouleversement profond de l'environnement législatif et réglementaire français que la loi ne peut conventionnellement s'appliquer qu'aux nouvelles AMM et, pour les anciennes, à compter de leur date d'expiration et de renouvellement. En particulier – car le laboratoire a bien sûr à l'esprit sa propre situation - aucune RTU ne pouvait être prise pour le Lucentis en solution injectable en seringue, pour laquelle elle a obtenu une AMM le 23 janvier 2014. En entrant en vigueur dès le 1er janvier 2015, le décret attaqué a méconnu le principe de confiance légitime.

Mais il faut relativiser la portée et l'étanchéité du bouclier protecteur que constitue l'AMM. Certes, il protège pendant une durée minimale de dix ans de la commercialisation d'un générique, mais, sous réserve des questions de propriété intellectuelle, il ne prémunit nullement contre la mise sur le marché de spécialités concurrentes, ni contre les extensions d'AMM d'autres spécialités susceptibles de venir le concurrencer. Par ailleurs, comme on l'a déjà dit, une AMM n'a jamais fait obstacle à la pratique des prescriptions hors AMM, que le dispositif des RTU est juste venu encadrer et sécuriser, en ajustant, par tâtonnements successifs, les paramètres. Enfin, en termes d'éléments d'ambiance, il est quelque peu exagéré, de la part de Novartis, de prétendre ne pas avoir vu venir le dispositif avant l'entrée en vigueur de la loi du 8 août 2014. La jurisprudence de la Cour de justice tient elle-même compte de l'ensemble des signaux envoyés, y compris dans le débat public, par l'administration sur un éventuel changement de réglementation – et ces signaux avaient été envoyés bien avant août 2014 (CJCE, 5 oct. 1993, aff. C-13/92 - Driessen e.a. / Minister van Verkeer en Waterstaat, Rec. I-04751, cons. 33 et 34).

Par ces motifs et sans qu'il soit besoin de renvoyer une question préjudicielle à la Cour de justice de l'Union européenne, nous concluons au rejet des requêtes.

Ces conclusions ne sont pas libres de droits. Leur citation et leur exploitation commerciale éventuelles doivent respecter les règles fixées par le code de la propriété intellectuelle. Par ailleurs, toute rediffusion, commerciale ou non, est subordonnée à l'accord du rapporteur public qui en est l'auteur.