

CONCLUSIONS

M. Jean LESSI, rapporteur public

La spécialité Xofigo, exploitée par Bayer, a obtenu le 13 novembre 2013 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques.

Ce médicament est original. C'est un produit radio-pharmaceutique, injecté par voie intraveineuse qui, imitant le calcium, transite par le sang jusqu'aux os où il libère des particules alpha issues de radium 223, lesquelles s'attaquent aux métastases. Ce médicament, inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, est réservé à l'usage hospitalier, et soumis à prescription médicale restreinte¹. La société Bayer a souhaité obtenir son inscription sur la liste dite « en sus », la liste des spécialités prises en charge par l'assurance-maladie en dehors des tarifs d'hospitalisation. Vous savez qu'en principe les coûts des médicaments à l'hôpital sont réputés couverts par les tarifs du GHS dont relève le patient. L'inscription sur la liste en sus permet notamment d'inciter les hôpitaux à utiliser des molécules innovantes et coûteuses.

Mais les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont refusé cette inscription, conformément à la recommandation du conseil de l'hospitalisation. Les ministres se sont fondés sur un seul motif, tenant à l'amélioration du service médical rendu mineure (IV) de Xofigo versus placebo, telle qu'évaluée par la Commission de la transparence dans le cadre de la procédure d'inscription sur la liste des médicaments agréés. La société Bayer vous en demande l'annulation.

Le laboratoire requérant critique d'abord la procédure. Le premier moyen est tiré, par la voie de l'exception, de l'illégalité de l'arrêté du 7 mai 2007 modifié fixant la composition du Conseil de l'hospitalisation, qui doit être consulté en vertu de l'article R. 162-42-7 du code de la sécurité sociale (CSS) avant toute décision relative à la liste en sus. Cette composition, qui rassemble des directeurs d'administration centrale, le président du CEPS et des représentants de la CNAM et de l'UNCAM, ne garantirait pas un équilibre adéquat des points de vue, faute de représenter les patients, les professions de santé et l'industrie pharmaceutique. Mais la loi donne un blanc-seing au pouvoir réglementaire pour fixer la

¹ Il ne peut être administré que dans les centres de médecine nucléaire.

composition du conseil qui, en ayant fait le choix, logique, de rassembler le collège des financeurs, n'a pas commis d'erreur manifeste.

Le moyen suivant est tiré de ce que tous les membres du Conseil de l'hospitalisation n'avaient pas déposé ou publié la déclaration d'intérêts prévue à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique². Mais vous jugez de manière constante que l'éventuelle violation de l'obligation de déclarer et publier les liens d'intérêts n'entache pas par elle-même d'irrégularité l'avis émis par l'organisme, dès lors que sont versés au dossier l'ensemble des éléments permettant au juge de vérifier l'absence de conflits d'intérêts (CE, 20 mai 2016, *Société Laboratoires Alcon*, n° 386122, aux Tables). En défense, le ministre a produit toutes les déclarations concernées. Et peu importe que les déclarations soient postérieures ou, pour l'une d'entre elles, non signée : ces déclarations sont un mode de preuve parmi d'autres du respect de l'exigence de fond qu'est l'absence de conflit d'intérêts ; l'essentiel, même établies après coup et non signées, est qu'elles reflètent fidèlement la situation de la personne sur la période en cause. Et il n'est pas contesté que tel est le cas.

La société Bayer critique ensuite, sous le timbre du principe d'impartialité, le fait que le même fonctionnaire a à la fois siégé au Conseil de l'hospitalisation, en tant que représentant du Directeur de la sécurité sociale, puis signé, par délégation du ministre, la décision litigieuse. Mais, compte tenu de la nature et de la mission de ce Conseil, organisme interne à l'administration, ni l'existence d'un lien de subordination entre l'un des signataires de la décision et certains membres du Conseil, ni l'absence de séparation des fonctions dans la chaîne d'instruction puis de décision, ne sont pendables. Il ne s'agit pas de secréter une expertise indépendante mais au contraire de réunir l'expertise interne à l'administration sur un sujet donné, dans un organe qui aurait sans doute même pu se passer de base législative. Vous écarterez donc le moyen³.

Le moyen tiré du défaut de quorum manque en fait. Le dernier moyen de légalité externe est tiré de ce que c'est au prix d'une irrégularité que la séance s'est tenue selon des modalités dématérialisées. Il est vrai que l'ordonnance n° 2014-1329 du 6 novembre 2014 et son décret d'application n° 2014-1627 du 26 décembre 2014, qui permettent aux instances administratives à caractère collégial de recourir à de telles modalités, n'entraient en vigueur qu'au 1^{er} janvier 2015. Ils n'étaient donc pas applicables à la date de la réunion du conseil de l'hospitalisation, fin novembre 2014. Mais l'ordonnance était publiée à cette date, et était en vigueur à la date de la décision ministérielle prise au vu de la recommandation de cet organisme – et vous savez que les règles de procédure applicables sont celles en vigueur à la date non de la procédure préalable, mais de la décision finale. Vous pourriez donc être tentés de juger que, du fait de l'anticipation d'une modalité de consultation devenue régulière, la procédure n'a pas été viciée (en ce sens, v. CE, Ass. 26 mars 1971, *L...*, n°77670 au Recueil, admettant, dans la même configuration, la régularité de la consultation d'une instance à une date à laquelle elle n'avait pas encore compétence pour rendre un avis). En tout état de cause, si vice il y a, il est sans incidence sur la légalité de la décision : il n'est pas contesté que, toute dématérialisée qu'elle était, la collégialité des échanges a été garantie (comp. CE, Ass., 23 déc. 2013, *Société Métropole Télévision et Société Télévision française (TF1)*, n°363702), si

² Applicable au Conseil de l'hospitalisation (CE, 20 mai 2016, *Société Laboratoires Alcon*, n° 386122, aux Tables).

³ Rapp., pour la commission du titre de séjour, CE, avis contentieux, 8 avr. 2013, *M. R...*, n° 364558, aux Tables ; pour un conseil de discipline, CE, 7 févr. 2003, *Ministre de l'éducation c/ B...*, n° 232217, aux Tables.

bien que nous ne voyons pas, en l'espèce, de quelle garantie quiconque aurait été privé, ni quelle influence cette modalité technique de délibération aurait pu avoir.

Sur la légalité interne, nous décelons dans les écritures du laboratoire Bayer deux moyens, l'un d'erreur de droit, l'autre d'erreur manifeste d'appréciation.

Le premier est tiré de ce que les ministres ne pouvaient pas légalement se fonder exclusivement sur le caractère mineur (IV) de l'ASMR pour refuser l'inscription. Ils auraient dû rechercher en outre si, malgré cette ASMR IV, l'inscription pouvait se justifier compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique et des spécificités du produit. Le laboratoire rappelle que l'évaluation de l'ASMR par la CT a eu lieu non vs. comparateur actif, mais vs. placebo. Or, Bayer rappelle que la doctrine du conseil de l'hospitalisation, figurant dans sa recommandation générale n° 2010-25 du 18 novembre 2010, consistait certes à refuser l'inscription en cas d'ASMR IV, sauf dans les hypothèses où il n'existe pas de comparateur ou alternative thérapeutique⁴ : dans ce cas particulier, le Conseil admettait qu'une ASMR IV ne soit pas automatiquement dirimante.

Ce moyen n'est pas fondé. Tout d'abord, vous avez jugé que la doctrine du Conseil de l'hospitalisation n'était pas opposable aux ministres (CE, 14 mai 2014, *Société LFB Biomédicaments-Association ADAAT Alphat I-France*, n° 358498, aux Tables) – ce que la requérante sait. Or, dans l'état du droit applicable au litige, les textes ne posaient rigoureusement aucun critère pour l'inscription sur la liste en sus. Vous avez précisé, au fur et à mesure, quels critères pouvaient légalement entrer en ligne de compte, dont le niveau d'ASMR (CE, 15 mai 2013, *Société Pfizer*, n° 349326, aux Tables). Dans le silence des textes alors applicables⁵, il est donc difficile de censurer une erreur de droit pour s'être fondé sur l'ASMR mineure.

Pour tout dire, nous avons le sentiment que ce moyen d'erreur de droit manque en fait et que le débat se noue devant vous bizarrement. La société Bayer, tout comme le ministre en défense, s'accordent sur l'idée qu'il n'existe pas de « comparateur pertinent » pour Xofigo, et que c'est bien pour cette raison que l'évaluation de l'ASMR a eu lieu vs. placebo. Mais c'est confondre la méthode d'étude de l'efficacité du médicament, choisie par le laboratoire lui-même en phase II ou III d'une part, et les éléments retenus par la Commission de la transparence ou les ministres pour évaluer l'ASMR au vu, notamment, de ces études réalisées pour le laboratoire. Pour le dire schématiquement : il peut arriver que les études aient lieu vs. placebo, alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques, médicamenteuses en particulier, ce qui conduit alors le cas échéant à une comparaison indirecte de l'efficacité relative des spécialités.

En l'espèce, si les études de phase III ont eu lieu vs. placebo, nous lisons l'avis de la CT comme ayant retenu, contrairement à ce que dit le ministre, l'existence de « comparateurs

⁴ Il y avait aussi le cas où l'ASMR était mineure, mais sur une partie de la population-cible, qui n'est pas en cause en l'espèce.

⁵ Précisons qu'un texte a désormais été pris, à savoir le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016. Le nouvel article R. 162-45-8 du CSS qui en est issu permet en effet l'inscription en cas d'ASMR mineure « si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent ». Nous ne sommes pas certains que cette disposition donnerait davantage prise au moyen d'erreur de droit : l'essentiel serait que le débat ait lieu sur l'intérêt de santé publique justifiant de surmonter l'ASMR mineure.

pertinents»⁶ à savoir le Metastron et le Quadramet, d'une part (dont l'indication n'est toutefois qu'antalgique) et surtout le Zytiga (acétate d'abiraterone), d'autre part. La Commission regrette d'ailleurs qu'aucune étude comparative directe n'ait été réalisée⁷. Et nous avons le sentiment que la difficulté que la commission de la transparence (CT) a éprouvée pour comparer les performances relatives de Xofigo et de Zytiga en termes de réduction de la morbi-mortalité (cf. p. 17) explique en partie le caractère mineur de l'ASMR – il n'est pas impossible que celui-ci soit à réévaluer à l'avenir.

Venons-en au dernier moyen, en réalité le plus substantiel, tiré de l'erreur manifeste d'appréciation qu'auraient commise les ministres en refusant d'inscrire Xofigo, compte tenu, d'une part, des spécificités de Xofigo et, d'autre part, de ce qu'il serait structurellement impossible de financer le coût d'utilisation de Xofigo au moyen des tarifs des GHS dans le cadre de la T2A.

Cette deuxième branche de l'argumentation est inopérante : les ministres ne se sont pas fondés sur la circonstance que les tarifs des GHS permettraient de couvrir la dépense induite par l'utilisation de Xofigo, mais seulement sur le caractère mineur de l'ASMR. Car sur le volet financier, il va de soi que les tarifs des GHS sont insuffisants : Xofigo serait prescrit dans le GHM17K061, dont le tarif est 2 989,32 €, alors qu'une dose coûterait à elle seule 4 900 € HT⁸.

Sur la première branche, et les propriétés de Xofigo, la société Bayer insiste notamment sur deux séries de considérations. D'une part, sur les gains en termes de survie globale des patients sous Xofigo vs. placebo, de 2,8 mois en médiane, et sur le gain de 5,1 mois pour la survenue d'un premier événement osseux symptomatique. La société insiste, d'autre part, sur la valeur ajoutée de Xofigo par rapport aux autres traitements disponibles : par rapport à Quadramet et Metastron bien sûr, qui n'ont qu'une indication antalgique, mais aussi par rapport à Zytiga. Certes, cette spécialité est désormais indiquée, en association, pour le traitement du cancer métastatique peu symptomatique après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas indiquée, c'est-à-dire qu'elle peut s'adresser aux mêmes patients que Xofigo. Mais ce dernier agit de manière ciblée sur les métastases osseuses, et est indiqué pour les patients avec métastases symptomatiques – et non « peu symptomatiques ».

L'appréciation à laquelle vous devez vous livrer est délicate, car la décision attaquée a pour effet, sinon d'empêcher la mise à disposition de Xofigo, du moins de compliquer l'accès au Xofigo des patients hospitalisés, en refusant que la spécialité puisse élargir sur une enveloppe financière *ad hoc*. Or, est en cause l'accès à une spécialité qui a incontestablement pour effet d'améliorer, de manière significative, la survie globale des patients, et de retarder la survenance d'événements métastatiques très douloureux et annonciateurs du passage au stade suivant de la maladie. Cet examen, humainement et éthiquement délicat, n'est pas sans rappeler celui auquel vous avait conduit l'examen du refus d'inscrire sur la liste des

⁶ Notion qui ne signifie pas que les deux médicaments sont parfaitement superposables dans leurs indications et populations-cibles

⁷ Même si la comparaison des résultats en termes de survie globale n'a de sens, le cas échéant, qu'avec Zytiga.

⁸ La requérante a cherché à isoler la part « médicaments » dans ce GHS, soit 57,88 €, sur la base de l'ENCC 2012 – mais cette opération n'a pas de sens : cette part a été calculée, sur la base de coûts analytiques, dans un univers où les traitements médicamenteux de référence, Metastron et Quadramet, sont facturés en sus.

spécialités remboursables la spécialité Tarceva, pour le traitement du cancer du pancréas métastatique en association avec de la gemcitabine (CE, 12 mai 2010, *Société Roche*, n° 316859, inédite), dont les effets d'allongement de la durée de vie étaient avérés – tout comme les effets indésirables considérables, qui vous avaient conduit à écarter le moyen d'EMA.

En l'espèce, nous vous proposons finalement d'écarter le moyen, pour trois séries de raisons. D'abord, la portée de la décision en litige n'est pas la même que dans ce précédent : il s'agit d'un refus d'inscription sur la liste en sus, et non d'un refus de remboursement ; la barrière à l'accès au traitement est considérable, mais pas absolue⁹. Ensuite, il nous paraît important de souligner que le caractère mineur de l'ASMR n'est pas contesté par la requérante, qui s'attache à démontrer les raisons plaçant pour surmonter ce qu'elle analyse elle-même comme un handicap. Or, et tel est aussi l'esprit des nouvelles dispositions issues du décret du 24 mars 2016, dans la continuité de la doctrine du conseil de l'hospitalisation, il nous semble que, compte tenu de la portée particulière de la décision en litige que nous venons de rappeler, une telle ASMR doit être regardée comme faisant obstacle à l'inscription, sauf bonne raison de penser le contraire. Enfin, précisément, de telles raisons ne ressortent pas du dossier : nous avons le sentiment que l'ASMR IV se justifiait, en l'état des connaissances et des études dont disposait la CT, par les zones d'ombre qui demeurent, en raison notamment, mais pas seulement, de l'absence d'étude comparative. Et ces zones d'ombre ne sont elles, pour le coup, pas mineures : l'impact attendu sur la qualité de vie des patients reste « difficilement appréciable » selon la commission – or elle est nécessaire pour apprécier utilement les progrès avérés sur le plan de la survie globale ; et de manière plus générale les performances relatives de Xofigo par rapport notamment à Zytiga restent nimbées de flou.

Compte tenu donc de votre contrôle restreint, de la portée de la décision en litige, du caractère non contesté de l'ASMR IV et de ces zones d'ombre, nous pensons que à la date à laquelle est intervenue la décision attaquée, début 2015, les ministre n'ont pas commis d'EMA, sans préjudice de la réévaluation de la situation à laquelle il conviendrait de se livrer au vu de nouveaux éléments relatifs à l'efficacité intrinsèque et comparée de Xofigo.

Par ces motifs nous concluons au rejet de la requête.

⁹ Il ne s'agit ni d'autoriser sa commercialisation, ni d'autoriser sa prise en charge par les finances sociales : il s'agit de savoir s'il convient de faire émarger cette spécialité à un dispositif, dont la vocation reste « dérogatoire » (cf. le rapport de l'IGAS Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé, avr. 2012).