N^{os} 392459, 392810
Société Novartis Pharma SAS
et autres

1^{ère} et 6^{ème} chambres réunies
Séance du 30 janvier 2017
Lecture du 24 février 2017

CONCLUSIONS

M. Jean LESSI, rapporteur public

Par une décision du 29 juin 2016, *Synd. Les Entreprises du médicament*, T., n° 387890, vous avez rejeté les recours dirigé contre le décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 pris pour l'application des dispositions législatives créant les recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Vous êtes désormais saisi du premier recours contentieux contre une recommandation temporaire d'utilisation établie par le directeur général de l'ANSM dans ce nouveau cadre.

Rappelons que le dispositif des RTU, issu de trois lois de 2011, 2012 et 2014¹ vise à sécuriser les prescriptions d'un médicament en dehors des indications de son AMM², pratique qui n'a jamais été en elle-même illégale³ mais comporte des risques que l'affaire dite du « Mediator » a illustrés. Désormais, l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique distingue deux cas de figure. En principe un médecin ne peut prescrire hors AMM qu'à la double condition qu'il n'existe pas « *d'alternative médicamenteuse appropriée* » et qu'il l'estime indispensable compte tenu de l'état du patient. L'élaboration d'une RTU va conduire à desserrer la première condition, en autorisant la prescription hors AMM en l'absence de « *spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique* » autorisée. La nuance est de taille : dans cette deuxième hypothèse, il existe déjà sur le marché une spécialité indiquée pour le traitement de l'affection, mais une autre spécialité, indiquée pour d'autres utilisations et différant de la première par son principe actif, son dosage et / ou sa forme, est susceptible de mieux convenir pour un patient donné.

L'intérêt des RTU est double. D'abord, dans la RTU, l'ANSM met à disposition des médecins d'un état à jour des données acquises de la science sur l'utilisation hors AMM : c'est l'« argumentaire » qui doit accompagner toute RTU en vertu de l'article R. 5121-76-1,

---

¹ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; loi n°2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013 ; loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014.

² Lorsque l'exploitant a voulu, dans sa demande, limiter à certaines indications, alors qu'il est pourtant possible que le médicament ait d'autres usages, soit parce que le laboratoire ne veut pas, économiquement, réaliser les études cliniques qui permettraient d'étendre l'AMM pour d'autres usages, ou bien parce que ces études sont en cours, ou pour toute autre raison.

³ Vous exigez que le médecin s'assure que le remède est suffisamment éprouvé scientifiquement, et qu'il corresponde aux besoins du patient (cf. CE, 19 oct. 2001, *D...*, n° 210590, au Recueil).

alors qu'auparavant les prescripteurs ne disposaient pas de norme médico-scientifique pour les éclairer sur les chemins obscurs du hors-AMM. Ensuite, la RTU est assortie d'un protocole de suivi des patients faisant l'objet de telles prescriptions – suivi qui faisait défaut dans l'état du droit antérieur. Il s'agit d'un suivi *ad hoc*, s'ajoutant au traditionnel circuit de pharmacovigilance.

C'est dans ce cadre qu'a été adoptée l'emblématique RTU dont vous êtes saisis, emblématique tant la perspective de cette RTU-là a imprégné les travaux préparatoires des lois successives : la RTU relative à la prescription d'Avastin 25 mg/mL pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (DMLA humide ou exsudative). La DMLA est une pathologie grave et évolutive pouvant conduire à la cécité par perte de la vision centrale. L'une de ses formes – la seule à se traiter – est cette forme dite néovasculaire parce que due au développement de nouveaux vaisseaux anormaux sous la rétine, qui l'abîment voire provoquent des hémorragies. Les traitements reposent sur l'action d'inhibiteurs du VEGF, facteur de croissance des néo-vaisseaux. Deux spécialités sont autorisées comme anti-VEGF : Eylea de Bayer, à base d'aflibercept (prix 807 €) et Lucentis, de Novartis, à base de ranibizumab (739 €).

A priori on est loin de cette problématique avec l'Avastin, de Roche (prix public 278 € pour un flacon de 4 ml), à base de bevacizumab, qui bénéficie d'une AMM européenne⁴ pour le traitement en première ligne du cancer colorectal métastatique et de plusieurs autres cancers. Mais il existe des similitudes entre cet antinéoplasique, qui vise à empêcher la tumeur de créer de nouveaux vaisseaux, et le mode d'action des anti-VEGF⁵. C'est la raison pour laquelle, en France et dans d'autres pays – à grande échelle aux Etats-Unis – se sont développées des prescriptions hors-AMM d'Avastin pour lutter contre la DMLA exsudative. Et c'est en raison du refus de Roche de demander une extension d'AMM pour cette indication - une AMM ne peut être étendue unilatéralement – que l'ANSM a élaboré et adopté, le 24 juin 2015, la fameuse RTU afin d'encadrer la pratique, préexistante, de prescription d'Avastin contre la DMLA.

Cette RTU est assortie de conditions strictes, en réservant ce hors AMM à l'usage hospitalier – alors que la grande majorité des DMLA sont suivies en ville. A cette décision est adossé un protocole de suivi des patients, qui joue le rôle de simili-RCP et organise, très concrètement l'examen préalable du patient, son information, le suivi de pharmacovigilance et le suivi *ad hoc*. Ce protocole comporte lui-même plusieurs annexes, dont la note d'information des patients, et l'« argumentaire », circonstancié, dans lequel l'ANSM explique pourquoi elle a estimé que le rapport bénéfice risques favorable d'Avastin pouvait être présumé dans cette indication. Une autre annexe s'intitule « instructions relatives à la réalisation de seringues pour injection intra-vitréennes à partir d'un flacon d'Avastin ». Ce point est très important, nous y reviendrons : l'Avastin se présente en flacons de 4 ou 16 ml contenant une solution à diluer pour perfusion. Or le traitement de la DMLA repose sur des injections dans l'œil. L'annexe explique donc selon quelles modalités les pharmacies

⁴ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. Cette AMM du 12 janvier 2005 a été délivrée au terme de la procédure centralisée à la société Roche Registration Ltd, qui réserve la spécialité à l'usage hospitalier et à la prescription par les seuls praticiens spécialistes ou compétents en oncologie ou cancérologie.

⁵ *Vascular Endothelium Growth Factor* .

hospitalières doivent procéder au reconditionnement d'Avastin, l'extraire du flacon initial, et préparer des seringues pour injection intra-vitréenne.

Vous êtes saisis de deux recours dirigés contre cette RTU et son protocole. L'un émane de la société Roche, titulaire de l'AMM d'Avastin – qui s'est toujours opposée à cet usage hors AMM de sa spécialité. L'autre émane de deux sociétés du groupe Novartis, titulaire et exploitant de l'AMM de Lucentis, que la prescription hors AMM d'Avastin va venir concurrencer.

I. Vous êtes bien compétents en premier et dernier ressort pour en connaître. L'article R. 311-1, 2° du CJA aiguille vers vous les recours contre les « actes réglementaires (...) des (...) autorités à compétence nationale et (...) leurs circulaires et instructions de portée générale ». Il ne fait pas de doute que la RTU est un acte susceptible de recours, et même un acte décisoire : la notion de « recommandation » est trompeuse, car, on l'a dit, le premier effet de la RTU est de déclencher l'application de l'un des deux régimes de prescription hors AMM prévus à l'article L. 5121-12-1. Il s'agit bien de « droit dur ». Mais de quel type d'acte décisoire s'agit-il ? Vous regardez en effet les autorisations de mise sur le marché comme des décisions individuelles (CE, 11 juin 1958, *Caisse générale de sécurité sociale des Alpes-Maritimes*, au Recueil p. 342). Pourquoi n'en irait-il de même pour une RTU, acte qui ressemble à un *addendum* à une AMM existante ?

Deux éléments l'en distinguent. D'abord, si l'on se penche sur le critère des *destinataires principaux* de l'acte qui nous semble rendre compte de votre jurisprudence sur l'identification du caractère individuel ou impersonnel d'un acte, à la différence de l'AMM, acte pris à la demande d'un laboratoire, produisant ses effets principaux à son endroit, et par ricochet sur les prescripteurs ou dispensateurs, la RTU est prise à l'initiative des pouvoirs publics, y compris comme ici contre la volonté de l'exploitant, dans l'intérêt premier des tiers, afin de sécuriser la mise à disposition d'une spécialité pharmaceutique. Elle s'adresse principalement aux prescripteurs. Mais, objecterez-vous, cela plaide pour écarter la qualification d'acte individuel, pas nécessairement pour retenir celle d'acte réglementaire.

Mais un deuxième élément entre alors en jeu : la RTU comporte en elle-même des règles opposables aux tiers, en définissant, dans le « protocole de suivi des patients », des obligations à l'égard des prescripteurs, des pharmacies à usage intérieur des hôpitaux amenées à réaliser les opérations de reconditionnement ; à l'égard des hospices civils de Lyon, désignés pour assurer la centralisation du suivi de vigilance *ad hoc*. Dans cette mesure, c'est un règlement. Et pour le reste, en tant que norme médico-scientifique, c'est un acte général et impersonnel de droit souple.

Toujours au stade des questions préalables, vous n'admettez pas l'intervention de la société Roche SAS dans la requête des autres sociétés, faute pour Roche de s'associer soit aux conclusions des requérants, soit à celles du défendeur : une intervention « sèche » n'est pas recevable (CE, Sect., 14 juin 1968, *Syndicat national des médecins des hôpitaux privés à but non lucratif*, n° 60870, au Recueil). Et vous constaterez qu'il n'y a plus lieu de statuer sur les conclusions en tant qu'elles sont dirigées contre les dispositions du protocole de suivi des patients relatives aux conditions de recueil des informations. Ces dispositions ont été remplacées, avant tout commencement d'exécution, dès septembre 2015, par de nouvelles modalités : devant l'opposition de Roche, qui devait initialement assurer le recueil des

informations, le DG de l'ANSM a confié cette mission de centralisation aux hospices civils de Lyon⁶.

II. Commençons par la procédure préalable à l'adoption de la RTU. Les sociétés Novartis invoquent tout d'abord l'absence de procédure contradictoire à leur égard. Mais aucun texte ni aucun principe n'imposait au DG de l'ANSM de recueillir les observations du titulaire ou de l'exploitant d'une spécialité concurrente de la spécialité faisant l'objet d'une RTU – tout comme aucun texte n'impose de contradictoire, avec les industriels du secteur, avant de délivrer une AMM à un nouveau concurrent. En particulier, les sociétés ne sont pas des personnes morales « concernées » par une mesure de police sanitaire au sens de l'article L. 5312-1 du CSP, qui impose, dans ce cas, un contradictoire : d'une part, cette notion renvoie aux personnes faisant l'objet de la mesure de police, et non celles qui sont affectées par ricochet ; d'autre part, et surtout, la RTU, qui n'est pas une mesure de police entrant dans le champ de l'article L. 5312-1, voit sa procédure exhaustivement régie par l'article L. 5121-12-1 et ses dispositions d'application.

Le second vice de procédure allégué porte sur les conditions de la consultation de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices/risques, qui est un organe interne à l'ANSM. Selon les sociétés Novartis, la RTU adoptée diffère sur deux points notables du projet de RTU soumis pour avis : d'une part, le nombre de seringues pouvant être préparées à partir d'un seul flacon d'Avastin (40 dans le projet initial, « une ou plusieurs » dans la RTU), d'autre part la durée de conservation des seringues (24 heures dans le projet, 30 jours au final). Mais ces modifications n'ont pas entaché d'irrégularité cette consultation⁷, dès lors que la RTU, si elle diffère du projet, ne tranche aucune question nouvelle qui n'aurait été soumise à la commission.

Il est ensuite soutenu que le DG de l'ANSM aurait dû consulter l'Agence européenne du médicament en application de l'article 57, §1 du Règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004. Mais cet article se borne à définir les missions de l'Agence, pas à poser des cas de consultation obligatoire comme on en trouve ailleurs dans le Règlement pour les mesures de sauvegarde ou la pharmacovigilance. En particulier, on ne saurait déduire une telle obligation de la mission générale, mentionnée au c), de « *donner des conseils sur les mesures nécessaires pour garantir l'utilisation sûre et efficaces* » des médicaments bénéficiant d'une AMM européenne, comme Avastin.

III. Un deuxième groupe de moyens, après la procédure préalable, est tiré de l'illégalité, par voie d'exception, des dispositions réglementaires sur la base desquelles la RTU a été adoptée ainsi que, sur certains points, d'inconventionnalité des dispositions législatives.

---

⁶ Le schéma initial n'a pas reçu de commencement d'exécution, il y a donc non-lieu (CE, Ass., 12 déc. 1953, Union nationale des associations familiales, n° 16479, au Recueil). La circonstance, invoquée par Roche, que, avant comme après la modification le coût de ce suivi reste à sa charge est sans incidence : le non-lieu que nous vous proposons ne porte sur les modalités pratiques de suivi.

⁷ Qui était sans doute obligatoire en l'espèce compte tenu des termes de la décision du DG Décision DG n° 2013-16 du 1er février 2013 portant création d'une commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. La commission est saisie « *à la demande du DG chaque fois que l'instruction d'un dossier nécessite un avis collégial complémentaire à une évaluation interne sur une question d'ordre général complexe ou nouvelle et concernant notamment : / [...] - des RTU mentionnées à l'article L. 5121-12-1 [...]* »

Il est d'abord soutenu que le décret du 9 mai 2012, dont sont issues, à l'origine, ces dispositions, comporte des « règles techniques » au sens de la directive 98/34/CE du 22 juin 1998 dont le projet n'a pas été communiqué à la Commission européenne, comme l'exige l'article 8 de cette directive. Les règles encadrant le régime des RTU constituent effectivement une « exigence » constitutive d'une « règle technique » au sens de l'article 1^{er} de la directive. Or le décret de 2012 n'a effectivement pas été communiqué. Mais le projet de décret du 30 décembre 2014, modifiant les dispositions résultant du précédent, pris pour l'application de la 3^{ème} et dernier loi relative aux RTU, a, lui, été transmis à la Commission, qui a ainsi été saisie, à cette occasion, de l'intégralité des législations et réglementations consolidées applicables à la date de la RTU attaquée, y compris des dispositions issues du décret de 2012 non modifiées en 2014. A supposer donc que vice il y ait eu l'origine, compte tenu de la nature particulière de cette obligation de notification prévue selon la CJUE à peine d'inopposabilité, l'illégalité initiale a disparu (sur le règlement « devenant » légal : CE, 10 oct. 2013, *Fédération française de gymnastique*, n° 359219, au Recueil) pour l'avenir⁸ à compter de la notification et de l'expiration du délai de *statu quo*.

Il est ensuite soutenu que le pouvoir réglementaire aurait omis de faire précéder l'élaboration d'une RTU d'une procédure contradictoire avec le titulaire de l'AMM ou l'exploitant de la spécialité faisant l'objet de la recommandation. Mais ce moyen manque en tout état de cause en fait, les articles R. 5121-76-4 et -6 prévoyant au contraire une concertation entre l'ANSM et le laboratoire pour la collecte d'informations sur les bénéfiques et les risques de l'usage hors AMM de la spécialité, et l'élaboration du protocole de suivi des patients.

Nous serons très brefs sur les moyens suivants invoqués à l'appui de cette exception d'illégalité, en dépit des longs développements des écritures des parties, car ils sont identiques à ceux que vous avez écartés dans votre décision du 29 juin 2016, par des motifs auxquels nous renvoyons, en l'absence d'argumentation nouvelle, au regard de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 portant code communautaire des médicaments à usage humain, du Règlement du 31 mars 2004, du Préambule de la Constitution de 1946 ou du principe de confiance légitime.

Nous insisterons sur un seul point, tant il est structurant. Il est vrai que l'article 5 de la directive 2001/83/CE n'autorise à déroger au reste de la directive que sous de strictes conditions. En particulier, la CJUE a précisé que la prescription d'un médicament en dehors de ses indications autorisées était subordonnée à la condition que le médecin l'estime indispensable pour répondre aux « *besoins spéciaux* » du patient, en se fondant sur des « *considérations thérapeutiques propres* » à celui-ci. Et il est vrai que cette condition, centrée sur les besoins d'un patient concret, particulier, peut sembler contradictoire avec la nature générale et abstraite d'une RTU. Mais précisément la RTU ne suffit pas. Tout le dispositif repose sur ce que nous avons appelé une « double clé » : la présence d'une RTU, en amont, faite pour sécuriser le hors-AMM, ne dispense jamais le prescripteur, en aval, d'un examen au cas par cas des besoins de son patient. Cette double clé est une condition nécessaire d'euro-

---

⁸ Cette configuration est distincte de celle dans laquelle l'Etat adopte des dispositions législatives non notifiées, puis, avant adoption des dispositions réglementaires d'application, notifie le paquet global : cette soupape opportune est en effet prévue par la directive elle-même, au 2^{ème} alinéa de son article 8 (CE, 17 mai 2013, *Fédération française des industries d'aliments conservés*, n° 358027, aux Tables).

compatibilité. Ce peut être aussi un verrou tel que certaines RTU, dont peut-être celle ici en cause, seront d'une utilité pratique très modérée.

IV. Les moyens suivants sont relatifs à la légalité interne de la RTU attaquée et tirés de ses vices propres. De nouveau, est invoquée la méconnaissance, cette fois-ci par la RTU litigieuse elle-même, de l'intégrité des AMM délivrées au terme de la procédure centralisée en application du Règlement du 31 mars 2004. Mais pour les raisons déjà indiquées dans votre décision de juin, tenant à ce que la RTU est provisoire, bien que renouvelable, et qu'elle ne permet de s'écarter de l'AMM qu'à titre exceptionnel, elle ne saurait être regardée comme équivalant à une décision modificative de l'AMM initiale qui aurait été incompétemment prise par les autorités françaises.

Est également invoquée, de nouveau, la méconnaissance, par la RTU, des conditions dans lesquelles l'article 5 de la directive 2001/83 CE autorise à déroger aux autres dispositions de cette directive – étant précisé que la différence de principe actif entre l'Avastin et le Lucentis a été admise, par la CJUE, comme susceptible de faire jouer cette dérogation.

Il est soutenu que la RTU attaquée ne répondrait pas à des besoins thérapeutiques spéciaux, propres à un patient. Ce moyen pourrait sembler inopérant, pour les raisons déjà indiquées : la RTU est certes générale, mais elle ne dispense pas, en aval, le médecin d'examiner les besoins de son patient. Mais il est vrai qu'une RTU qui ne permettrait jamais de répondre à un besoin serait, structurellement, contraire à cette exigence. Tel n'est pas le cas en l'espèce dès lors que l'existence, dans certains cas et pour certains patients, d'une valeur ajoutée thérapeutique, nous semble avérée. Nous en voulons pour indice que la pratique de prescription hors AMM de l'Avastin n'a pas attendu la RTU : des centaines d'injections ont été pratiquées auparavant en France. Et nous en voulons pour preuve que le mode d'action d'Avastin, par l'inhibition du VEGF, est similaire à celui de Lucentis et d'Eylea. Il est vrai que, à la différence d'autres RTU, la recommandation litigieuse ne précise pas la place d'Avastin dans la stratégie thérapeutique de lutte contre la DMLA, et ne cible pas les patients pour lesquels elle est susceptible d'avoir une valeur ajoutée par rapport à Lucentis ou Eylea⁹. Mais, d'une part, ce silence ne l'entache pas d'illégalité dès lors que c'est au médecin, in concreto, de prendre la décision. D'autre part, il ressort du dossier, en particulier des prises de position des sociétés savantes, dont la Société française d'ophtalmologie, que la prescription d'Avastin peut être envisagée en cas d'échec des deux autres traitements disponibles, ou d'intolérance du patient¹⁰ - les cas d'utilisation éventuelle d'Avastin en 1^{ère} ligne nous paraissent en revanche, nous l'admettons, obscurs.

Il est soutenu, dans le même ordre d'idée, par un moyen qui fleure le détournement de pouvoir, que la RTU poursuivrait en réalité un pur objectif d'économies financières pour l'assurance maladie, et non un but thérapeutique. Force est de constater que ce parfum a imprégné les travaux préparatoires, non pas tant de cette RTU, mais du cadre législatif. La différence considérable – jusqu'à des centaines d'euros par mois – de coût de traitement par Lucentis, plus cher, et Avastin, moins cher, était un leitmotiv des discussions parlementaires.

⁹ Et que, corollaire logique, la fiche de suivi des patients n'impose pas au prescripteur d'indiquer s'il a prescrit Avastin en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

¹⁰ Ajoutons que la Cour de Justice a elle-même, certes sous la forme d'un obiter dictum, expressément évoqué la possibilité de faire jouer l'article 5 pour Avastin par rapport à Lucentis. On ne saurait être plus européeniste que la Cour de Justice de l'Union européenne sur ce point... (CJUE 11 avr. 2013, Novartis Pharma, aff. C-535/11).

Cet exemple, dont l'invocation se doublait dans la bouche de certains d'une insistance sur les liens capitalistiques entre Roche et Novartis – et donc sur le soupçon d'une segmentation délibérée des AMM – avait même conduit, en 2012, le législateur à créer des RTU « économiques », c'est-à-dire des RTU reposant sur le seul critère du gain attendu d'une prescription hors AMM pour l'assurance-maladie, avant que la loi de 2014 ne fasse machine arrière, pour des raisons de conformité au droit de l'Union, au profit d'une logique de RTU purement « thérapeutiques ». Le parfum ne s'est pas entièrement dissipé par la suite, et a même été nourri, comme le rappellent les requêtes, par des déclarations gouvernementales au moment de l'adoption de la RTU attaquée. Mais, comme nous vous l'avions dit l'an dernier, il n'existe pas de détournement de pouvoir législatif, et l'essentiel, pour la légalité de la RTU, est que l'existence d'un motif thérapeutique puisse être admise. Tel est le cas, pour les raisons que nous venons d'indiquer.

Il est enfin soutenu que la RTU inciterait à la prescription d'Avastin, alors que l'article 5 n'autorise de dérogation à l'AMM que pour une commande « *loyale et non sollicitée* ». Bien sûr, la RTU, en ce qu'elle a vocation à sécuriser la pratique – préexistante pour Avastin – de la prescription hors AMM a un effet rassurant. Mais ce n'est pas son objet que de forcer ou d'encourager à la prescription d'Avastin. Et la seule circonstance que la prise en charge par l'assurance maladie obligatoire soit possible en vertu de l'article L. 162-17-2-1 du CSS, à un prix inférieur le cas échéant aux deux spécialités concurrentes, est sans incidence, dès lors que la loi, le décret, et la RTU elle-même, subordonnent leur usage au constat d'un besoin thérapeutique par le prescripteur. Nous ajouterons que les statistiques, qui font état de très peu d'injections à ce jour en hors-AMM, relativisent la portée pratique de la RTU – que cela tienne à son cantonnement à l'hôpital ou aux doutes qui subsistent sur le profil de risque d'Avastin en intra-vitréen.

Les moyens suivants, invoqués par la société Roche, sont tirés de la violation de la liberté d'entreprendre, en raison des charges excessives induites, pour elle, par les obligations que lui impose la RTU. Distinguons quatre séries d'obligations. En premier lieu, l'obligation de diffuser la RTU auprès des prescripteurs (articles L. 5121-12-1 et R. 5121-76-9), qui plus est selon des modalités laissées à son appréciation, ne saurait être regardée comme trop lourde. En deuxième lieu, la société Roche reproche à la RTU, comme il était d'ailleurs reproché l'année dernière au décret, d'être taiseuse sur les responsabilités encourues en cas de préjudice causé par la RTU, et notamment de ne pas comporter d'exonération de responsabilité à son égard. Mais comme vous l'aviez jugé en juin 2016, de telles règles relèvent du domaine législatif en application de l'article 34 de la Constitution, ce silence ne pouvant donc être utilement reproché au pouvoir réglementaire. Les litiges éventuels devront se résoudre selon le droit commun de la responsabilité du prescripteur, du fabricant et de l'administration. En troisième lieu, si Roche insiste sur la lourdeur des obligations de suivi et de recueil d'information mises à sa charge, il n'y a plus lieu de statuer sur cette partie du litige. En quatrième et dernier lieu, elle conteste le coût de ce suivi, coût qui reste à sa charge bien qu'elle soit désormais dispensée du poids matériel du suivi. Mais compte tenu du coût prévisionnel – 264 euros HT par patient et par an – et de l'intérêt de santé publique au regard des besoins thérapeutiques auxquels la prescription d'Avastin peut répondre, l'atteinte à la liberté d'entreprendre nous semble proportionnée.

Le moyen suivant ne vous retiendra pas. La RTU, en ce qu'elle prévoit que l'Avastin, mis sur le marché sous forme de flacon, sera reconditionné en seringues par les pharmacies hospitalières, méconnaîtrait, selon les requérants, l'article L. 5121-1 du code de la santé

publique définissant les « préparations hospitalières » comme « tout médicament (...) préparé (...) en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une AMM ». Or, soulignent-ils, des alternatives médicamenteuses – Lucentis et Eylea – sont disponibles, ce qui ferait légalement obstacle selon eux à ce qu'une telle mission soit confiées aux pharmacies hospitalières. Mais l'article L. 5121-1 couvre aussi, nous l'avons dit, l'absence de spécialité « adaptée », or, si le médecin prescrit l'Avastin contre la DMLA, c'est parce qu'il l'estime plus adapté à son patient que les alternatives autorisées. La critique manque donc en fait.

V. Le dernier groupe de moyens porte sur le bien-fondé médical de la RTU d'Avastin. Nous aborderons deux questions successives, celle du rapport bénéfices risques de nature à justifier le principe même de la RTU, puis celle des modalités techniques de reconditionnement et de conservation du produit en vue de son injection prévues à l'annexe IV du protocole.

Sur le premier point, rappelons que si la loi ne pose pas réellement de condition de fond, les dispositions réglementaires prévoient qu'une RTU ne peut légalement être adoptée que si l'ANSM, après évaluation, conclut à l'existence d'une présomption de rapport bénéfice-risques favorable (art. R. 5121-76-6). Il ne peut s'agir que d'une présomption, seul le processus, bien plus lourd, de constitution d'un dossier de demande d'AMM ou d'extension d'AMM pouvant déboucher sur la reconnaissance d'un rapport favorable avéré. Et c'est d'ailleurs cette logique de présomption qui justifie la vocation provisoire des RTU et l'obligation d'en réévaluer la pertinence soit lors du renouvellement, soit à tout moment au vu de nouvelles données.

Les requérants critiquent d'abord la méthode suivie par l'ANSM. Ils lui reprochent d'avoir évalué le rapport bénéfice risque dans l'absolu, et non par comparaison avec les alternatives existantes. Mais les textes sont clairs : la légalité de la RTU est subordonnée au caractère favorable du rapport bénéfice risques présumé, pas à sa supériorité sur celui des autres spécialités. Et si les requérants mettent en doute l'intérêt d'une prescription hors AMM d'un médicament non supérieur, voire inférieur, aux médicaments autorisés, c'est confondre l'élaboration de la RTU, conditionnée à un rapport positif, et sa mise en œuvre pour un patient donné, conditionnée à ce que le prescripteur estime Avastin supérieur, ou a minima équivalent, aux alternatives¹¹. Par ailleurs, on ne saurait utilement reprocher à l'ANSM de ne pas s'être suffisamment fondée sur des études comparatives, en particulier avec Eylea. Les textes, qui imposent à l'Agence de collecter l'ensemble des « connaissances scientifiques disponibles » (art. R. 5121-76-6), ne l'exigent pas, même si, dans le stock des études existantes, des études comparatives peuvent être utiles pour étayer l'existence, dans l'absolu, d'un rapport bénéfices risques favorable. Et d'ailleurs en l'espèce l'ANSM a analysé de nombreuses études comparatives de Lucentis et d'Avastin.

Toujours sur la méthode, les requérants reprochent à l'ANSM de ne pas avoir tenu compte des biais méthodologiques des cinq études cliniques randomisées et des deux méta-analyses sur lesquelles elle s'est appuyée, ainsi que d'avoir négligé d'autres études dont les résultats étaient moins favorables à l'usage ophtalmique d'Avastin en injection intra-

¹¹ Pour reprendre une terminologie plus adaptée à la problématique de la tarification des médicaments, une spécialité peut avoir une ASMR pour un public cible spécifique, mais pas d'ASMR pour la généralité des patients.

vitreuse. L'ANSM s'est notamment fondée sur cinq études cliniques randomisées, CATT, Ivan, GEFAL, Lucas et Manta et sur deux méta-analyses Solomon et Moja. Contrairement à ce qui est soutenu, l'ANSM a mis en lumière, sans les escamoter, les faiblesses de certaines études, à savoir soit le recours au « simple aveugle », au lieu du système du « double aveugle » dans lequel à la fois patient et médecin ignorent qu'ils sont sous étude ; soit le choix de prendre compte la « population ITT », c'est-à-dire toute la population randomisée, au lieu de croiser ces données avec celles relatives à la « population per protocole » des seuls patients qui ont suivi le traitement dans les règles de l'art jusqu'au bout, la plus pertinente pour évaluer une non-infériorité. L'ANSM justifie, de manière convaincante, avoir pris en compte les résultats des trois études exclusivement « ITT » en raison de la cohérence des résultats des deux autres études entre population ITT et per protocole.

Par ailleurs, il est inexact de dire que l'ANSM aurait à tort écarté les résultats des études de large échelle Gower et Curtis-Medicare : elle n'a pas ignoré ces études, mais estimé, conformément au consensus scientifique sur le niveau de preuve des études¹², que, compte tenu de leur caractère rétrospectif, elles n'avaient pas la force des études prospectives randomisées ou des méta-analyses Cochrane indépendantes utilisées. Enfin, si les requérants soulignent la bien moindre antériorité des données sur Avastin, en comparaison des luxueuses données disponibles sur une spécialité autorisée, sous plan de gestion des risques telle que Lucentis, ce décalage est inhérent à la technique de la RTU. Et nous mettons à notre tour en garde contre cet effet d'optique : la RTU ne vient pas faire courir des risques inexistantes auparavant ; elle intervient dans un paysage où la pratique de la prescription hors AMM existait déjà, et où il s'agit, sans le supprimer, de réduire le halo d'incertitude dans lequel évoluent les prescripteurs.

Après la méthode, venons-en aux conclusions que l'ANSM en a tirées, dans l'argumentaire joint à la RTU, sur l'existence d'une présomption de rapport bénéfice risque favorable, point sur lequel vous devez n'exercer qu'un contrôle restreint s'agissant d'appréciations techniques dans le domaine médical et de santé¹³. Nous n'avons aucun doute, au vu des éléments produits au dossier, sur l'absence d'erreur manifeste. Sur le versant efficacité-bénéfices, sur lequel au demeurant les requérants insistent peu, les études démontrent, en dépit de certaines conséquences cliniques encore difficiles à appréhender notamment à long terme, l'efficacité d'injections intravitréennes d'Avastin dans le traitement de la DMLA exsudative, ainsi que sa non-infériorité à la spécialité Lucentis en termes de résultats d'acuité visuelle. Sur le versant risques-effets indésirables, il ressort de ces études que les effets indésirables oculaires – en particulier endophtalmie – sont similaires à ceux observés pour les autres spécialités anti-VEGF, et sont moins liés aux caractéristiques du produit lui-même qu'au processus d'injection, ce qui justifie des règles très strictes de préparation. Certaines études écartent tout sur-risque d'infection, d'autres soulignent que les taux d'endophtalmie étant en tout état de cause très faibles, une comparaison significative entre Avastin et Lucentis est délicate. Enfin, les effets indésirables systémiques, c'est-à-dire

¹² Cf. le guide « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique », HAS, avril 2013.

¹³ Cf., sur l'AMM d'un contraceptif, CE, 30 mars 1979, Association Laissez-les-vivre, n° 04139, aux Tables ; sur l'appréciation technique portée sur la présentation d'un médicament, CE, 29 mai 2009, Société les laboratoires Servier, n° 307162, aux Tables ; sur la bioéquivalence entre générique et principes, CE, 23 juil. 2003, Société CLL Pharma, n° 243926, aux Tables. Rappr. CE, 7 mars 2012, Mouvement pour les droits et le respect des générations futures et M... , n° 332804, aux Tables, pour l'appréciation des propriétés d'un composant d'un produit phytopharmaceutique ; CE, 24 juil. 2009, Société BASF Agro, n° 316013, aux Tables, sur les indices sérieux de danger d'un produit.

les effets liés au passage de la protéine dans la circulation sanguine générale, ne semblent pas différer significativement de ceux observés pour la spécialité Lucentis, à l'exception, selon les méta-analyses, des événements gastro-intestinaux, sans toutefois identifier un effet en particulier. La plupart des études démontrent une hausse non significative.

Si vous nous suivez pour admettre que l'ANSM n'a pas commis d'EMA en estimant qu'un rapport bénéfice risque favorable pouvait être présumé et justifier la RTU dans son principe, nous en arrivons à la question qui nous paraît la plus délicate, détachable de la précédente, celles des modalités de reconditionnement et de conservation par les pharmacies hospitalières prévues, dans l'annexe IV du protocole. Le reconditionnement et le fractionnement du contenu d'un flacon en plusieurs seringues préremplies pour ITV, sont en eux-mêmes des opérations à risque. Mais il n'est pas sérieusement contesté que les précautions imposées pour créer l'asepsie, sur le type d'enceinte, sur le recours à une hotte à flux laminaire vertical, sur le respect des bonnes pratiques de préparation, sur les contrôles à réaliser, sont propres à minimiser les risques – et rendent inopérante l'invocation par les requérantes de la durée de 24 h maximum de conservation de produits sans conservateur selon la *Food and Drug administration* ou l'Agence européenne du médicament, qui réservent le cas des reconditionnements dans de bonnes conditions d'asepsie.

Le débat porte surtout, en aval de ce reconditionnement, sur les modalités et la durée de conservation du produit ainsi reconditionnée, dans des seringues en polypropylène à tuberculine pendant 30 jours maximum, entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière. La difficulté pointée par les requérants serait l'apparition et à l'accroissement au fil du temps des particules subvisibles – c'est-à-dire invisibles à l'œil nu mais identifiables ou comptables par diverses méthodes, par exemple par blocage de la lumière. Or ces particules pourraient être responsables d'infections (endophtalmies) ou d'augmentation de la pression intraoculaire (IOP). Ils soulignent aussi une deuxième difficulté, mais bien moins étayée, tenant à la diminution éventuelle, avec l'écoulement du temps, de la concentration en protéines, et donc de l'efficacité du produit, ou de l'importation dans la solution d'autres particules provenant de la seringue.

Cette question, très débattue par les parties dans leurs écritures, a donné lieu à de riches échanges autour de la littérature scientifique et des analyses réalisées par l'ANSM elle-même versées au dossier, dont nous retirons les conclusions et interrogations suivantes. D'abord, il ne semble pas y avoir de risque concernant la stabilité physico-chimique du produit, ainsi que sa qualité. Ensuite, il est acquis qu'effectivement, des particules subvisibles sont présentes en nombre supérieur dans les seringues que dans le flacon initial, et qu'il s'agit, d'une part, de micro-goutelettes issues de l'huile de silicone présente dans ces seringues pour en lubrifier les joints, d'autre part, d'agrégats de protéines intrinsèques à la solution (cf. Liu et autres, 2011).

Pour le reste, nous en restons à des interrogations. La première, sur l'évolution dans le temps de ces particules – qui dépend (Liu et autres, 201) non seulement du type de conditionnement, mais aussi des conditions de conservation – exposition à la lumière, chocs, transport. Certaines études, notamment celle de Paul et autres (2012) sur laquelle l'agence s'est fondée pour calibrer la durée de conservation de 30 jours, détectent les particules subvisibles immédiatement après reconditionnement, et concluent à leur stabilité en nombre et en taille pendant au moins 3 mois. L'étude de Palmer et autres (2013) note aussi la stabilité des micro-goutelettes d'huile, et une augmentation relative des autres agrégats, le cas échéant

réversibles. En revanche l'étude de Perenboom et autres (2015) détecte un accroissement du nombre de particules, dépassant au bout de 7 jours les seuils posés par la pharmacopée américaine (FDA) – étant précisé que la pharmacopée européenne ne pose pas de seuils propres aux ITV. La deuxième interrogation, c'est sur la durée maximale de conservation – avec la difficulté tenant à l'absence de seuils européens : 3 mois sans difficulté d'après Paul et autres, pas plus de 7 jours selon Perenboom et autres, moins de 3 mois d'après Palmer et autres.

Au total, le choix du type de seringues, plus précisément d'une conservation en seringues et non dans des flacons individuels dont le produit serait extrait au moment de l'injection, et le choix d'une conservation de 30 jours, interpellent dans ce contexte d'incertitude, et pourraient vous faire songer à prononcer une annulation partielle, de cette seule partie du protocole, en tant que d'autres choix, plus prudents, n'ont pas été faits, dans une matière, la santé publique, où votre jurisprudence a de longue date souligné les « mesures de précautions qui s'imposent » (CE, 24 févr. 1999, Société Pro-Nat, n° 192465, aux Tables). Un autre élément en ce sens est l'évolution de la position de l'ANSM, qui dans le projet de RTU soumis à la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices-risques avait retenu une durée de 24 h, avant de remonter à 30 jours dans la RTU adoptée, au vu certes d'une étude concluant à la possibilité d'une durée de 3 mois. Un dernier argument au soutien de la requête est la portée particulière de la décision attaquée, qui vient autoriser à s'abstraire des indications de l'AMM dans un contexte où il existe des alternatives, et où l'on peut se demander, pour le dire trivialement, si cela « vaut le coût » de prendre ces risques.

Pourtant, nous vous proposons d'écarter la critique. Votre contrôle doit rester un contrôle restreint, compte tenu de la nature de la décision qui n'est pas une mesure restrictive de police sanitaire, le juge ne pouvant substituer en ce domaine son appréciation à celle des études, au demeurant discordantes et reposant sur des méthodologies très hétérogènes, ou des autorités compétentes. Or nous avons du mal à affirmer que la RTU retient des modalités manifestement inappropriées, compte tenu du contexte d'incertitude que nous avons retracé et des études, sérieuses, concluant à la stabilité du nombre de particules, et nous aurions du mal à affirmer quelles sont, à supposer ces modalités erronées, les bonnes modalités. Par ailleurs, il nous semble important que, en l'état des connaissances, les études, en particulier l'étude rétrospective conduite à partir d'un nombre très élevés de patients aux Etats-Unis, où cette pratique de reconditionnement du bevacizumab est ancienne et à grande échelle, n'ont pas montré d'accroissement *significatif* du risque d'endophtalmie du fait de l'utilisation de bevacizumab reconditionné. Enfin, votre décision, si vous nous suivez pour écarter cet ultime moyen, ne saurait être lue comme un blanc seing : si l'exigence précaution, telle qu'elle s'applique en matière de santé publique, n'est, pas plus qu'en matière environnementale, intrinsèquement bloquante, elle implique, en l'espèce, que sur ce point notamment l'ANSM reste vigilante, voire proactive, pour recueillir les données permettant à terme de réduire l'incertitude et d'adapter la RTU si le risque apparaît rétrospectivement sous-évalué. Par ailleurs, ces incertitudes plaident pour ne pas prescrire Avastin en traitement de 1^{ère} intention chez des patients dits « naïfs », mais à l'inverse pour ne pas priver ceux pour lesquels les autres traitements auraient échoué d'une option thérapeutique intéressante, compte tenu de la gravité des conséquences de la DMLA.

Pour terminer, la circonstance, mentionnée par la société Roche SAS, que ne soit pas prévue la mention sur la seringue du lot du flacon d'origine n'entache pas d'illégalité la RTU, aucun texte ne l'imposant.

Par ces motifs nous concluons, sous les réserves, à la non-admission de l'intervention de Roche dans le dossier Novartis, au non-lieu partiel sur les modalités de centralisation de l'information de suivi des patients, et au rejet des requêtes.