

CONCLUSIONS

M. Charles TOUBOUL, rapporteur public

La tarification à l'activité des établissements de santé repose principalement sur les groupes homogènes de séjour (GHS). Ils donnent lieu à un versement forfaitaire à l'établissement, correspondant au traitement « standard » d'une pathologie. Lorsqu'il apparaît nécessaire, pour la prise en charge d'un patient, de recourir à un traitement spécial et très coûteux, cette enveloppe standard ne suffit plus et le risque serait alors que les établissements y renoncent pour ne pas en être de leurs frais. C'est précisément pour l'éviter que le législateur « T2A » a créé, à côté des GHS, « la liste en sus ». Les traitements qui y figurent peuvent en effet être facturés directement à l'assurance maladie, en sus du tarif du GHS. Il s'agit d'une prise en charge nécessairement sélective, pour des traitements innovants ou adaptés à certains profils de patients.

Si la « liste en sus » prévue à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale est ainsi aussi ancienne que la T2A, les textes sont longtemps restés silencieux sur les critères présidant à l'inscription d'un médicament sur cette liste. Cela n'a changé que l'an dernier et vous n'êtes pas étranger à ce changement. C'est en effet à la suite d'une question préjudicielle que vous avez renvoyée à la CJUE (14 mai 2014 et 17 juin 2015 Pierre Fabre médicament, n°363164), que celle-ci a dit pour droit dans un arrêt du 16 avril 2015 (C-271/14 et C-273/14) que l'article 6 de la directive du 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 imposait une motivation des décisions de retrait d'une liste (telle que la liste en sus) ayant pour effet de restreindre les conditions de remboursement d'un médicament.

La directive obligeant par ailleurs à fonder cette motivation sur des critères préalablement publiés et communiqués à la Commission, il appartenait aux autorités nationales de fixer les critères de retrait et donc d'inscription sur la liste. C'est ce que le pouvoir réglementaire a fait avec le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 introduisant plusieurs nouveaux articles au code de la sécurité sociale, dont l'article R. 162-45-8.

Cet article, dans sa rédaction alors applicable - il a depuis été transféré à l'article R.162-37-2¹ - fixe plusieurs conditions cumulatives. Outre, bien sûr, celle tenant à ce que le traitement en cause ait fait l'objet d'une AMM, la spécialité doit (1°) être susceptible d'être administrée majoritairement en cours d'hospitalisation, (2°) présenter un service médical rendu « SMR » majeur ou important, (3°) justifier d'une amélioration du service médical

¹ Décret n° 2017-500 du 6 avril 2017 relatif à la réforme du financement des établissements de soins de suite et de réadaptation.

rendu « ASMR » majeure, importante ou modérée et (4°) présenter un coût supérieur de 30% au coût moyen des traitements dans l'indication considérée.

La présente affaire vous donne pour la première fois l'occasion de prendre parti sur l'application de ce texte².

La société Genzyme a en effet développé la spécialité Lemtrada pour le traitement chez l'adulte de la sclérose en plaques rémittente, c'est à dire caractérisée par des poussées suivies de rémissions et sollicité son inscription sur « la liste en sus ». Les ministres, s'appropriant l'avis de la commission de la transparence de la HAS, ont refusé cette demande en relevant que deux conditions faisaient défaut : le service médical rendu (SMR) n'était que modéré et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) était quant à elle inexistante.

La société Genzyme, les contestent l'un et l'autre, principalement sur le terrain d'une erreur manifeste d'appréciation et il est en effet constant que votre contrôle est restreint sur le SMR comme l'ASMR (voyez respectivement, 12 mai 2010, Roche, n°316859 rec. et 4. oct 2013, Sté des Laboratoires Servier, n°356700 T. sur un autre point). Mais son recours soulève aussi d'intéressantes questions sur la manière dont l'appréciation doit être portée. Le pouvoir réglementaire y a lui-même porté une attention particulière en consacrant un article entier à ces questions de méthodologie : l'article R. 162-45-9 (déplacé depuis à l'article R. 162-37-3) et il est utile que vous vous prononciez sur la portée de ces dispositions.

1. Commençons par la première condition ayant fait défaut aux yeux des ministres : celle d'un service médical rendu (**SMR**) majeur ou important.

1.1 La première question de méthode soulevée par la requête est celle de savoir, pour un médicament donné qui a souvent plusieurs indications et peut concerner plusieurs catégories de patients, sur quel périmètre le SMR doit être apprécié.

L'article R. 163-18 dispose à cet égard que l'avis de la commission de transparence « *porte distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées par l'autorisation de mise sur le marché, en distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de populations pertinents au regard de l'appréciation du service médical rendu* ».

Ce texte ne précise, ni par qui, ni comment sont définis ces groupes de population pertinents pour l'appréciation du SMR. Cette question est sans doute ouverte à la discussion entre le laboratoire demandeur et les services de la HAS qui instruisent le dossier mais c'est en dernier lieu à sa commission de la transparence et à sa suite aux ministres s'ils s'approprient son avis, de définir ces groupes de populations, sous votre contrôle de l'erreur manifeste d'appréciation.

En l'espèce, pour se prononcer sur le SMR du Lemtrada, la commission de la transparence a distingué entre les formes « sévères »³ et les autres formes de la sclérose en plaque rémittente, en retenant un SMR modéré pour les premières et un SMR insuffisant sur les secondes, notamment du fait des effets indésirables graves de ce traitement.

² Cela n'avait pas été possible dans l'affaire du 14 juin 2017, Sté Roche, n°400608 compte tenu de la date à laquelle avait été prise la décision attaquée.

³ Qu'elle a définies par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium), malgré un traitement de 1ère ligne ou de 2ème ligne.

La société Genzyme soutient que cette distinction aurait concouru à l'erreur manifeste d'appréciation qu'elle dénonce. C'est en réalité plutôt étrange car cette distinction ne pouvait que servir ses intérêts en l'espèce. S'il avait fallu procéder à une appréciation globale, celle-ci aurait au mieux été modérée ou pire, insuffisante pour le tout, ce qui ne pouvait en aucun cas la desservir. Cet argument fondé sur la définition du périmètre des groupes de patients ne peut donc venir au soutien de sa critique d'erreur manifeste d'appréciation du SMR et vous l'écarterez.

1.2 La seconde question de méthode d'appréciation du SMR consiste à déterminer s'il y a place, dans son évaluation, pour un examen comparatif du médicament avec les autres médicaments disponibles.

De prime abord, la réponse semblerait plutôt devoir être négative.

Schématiquement, le SMR porte sur la valeur intrinsèque du médicament tandis que l'ASMR au contraire, qui cherche à déceler « le plus » que peut apporter le médicament par rapport aux traitements existants, ne peut s'apprécier quant à lui qu'en relatif, par rapport aux autres traitements.

Il est néanmoins difficile de ne pas raisonner en relatif pour apprécier aussi la valeur intrinsèque d'un médicament. Pour savoir si un produit a un intérêt, il est en effet utile de le comparer aux autres, indépendamment de la question de savoir s'il apportera un plus à l'offre existante.

Et vous avez du reste déjà jugé, à propos de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, c'est à dire les médicaments susceptibles d'être utilisés à l'hôpital public, que pour déterminer le SMR, les ministres pouvaient « *tenir compte du service rendu par d'autres thérapies et médicaments poursuivant la même finalité* » (3 juin 2013, Laboratoire GlaxoSmithKline - GSK- N° 352655 T. sur ce point). Et comme l'indiquait Maud Vialettes dans ses conclusions « *L'appréciation du service médical rendu repose ainsi, notamment, sur la comparaison du service médical rendu par le nouveau médicament avec ceux équivalents existants* ».

Cette solution a été retenue sur la base de dispositions proches de celles qui nous occupent aujourd'hui. L'article méthodologique R. 162-45-9 précité précise en effet que la méthode d'analyse du SMR dans le cas de la liste en sus mentionne, comme l'article R. 163-3 sur les médicaments agréés pour les collectivités publiques, la prise en compte de la place du traitement « *dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles* ».

Nous pensons que cette approche comparative du SMR déjà admise pour l'inscription sur la liste des médicaments prescrits dans les hôpitaux publics ne devrait pas non plus être exclue pour les besoins de la liste en sus. Et il nous semble souhaitable, lorsque les textes ne prescrivent pas clairement une approche différenciée, d'éviter de faire varier la méthode d'appréciation du SMR selon les listes pour les besoins desquelles il est à apprécier.

Si vous nous suivez, vous en déduirez que les ministres pouvaient prendre parti sur le SMR au vu d'éléments d'ordre comparatif, ce qui aura pour seule conséquence, dans le présent litige, de rendre opérante l'argumentation de la société Genzyme en tant qu'elle met

en avant les niveaux de SMR retenus pour d'autres spécialités à l'appui de son moyen d'erreur manifeste. Argumentation opérante donc mais, selon nous, non fondée.

La société soutient en effet que l'appréciation du SMR du Lemtrada comme modéré pour les formes sévères de la sclérose en plaque et insuffisant pour les autres formes serait entachée d'erreur manifeste au motif que deux « comparateurs pertinents », Tysabri et Gilenya se sont vus quant à eux reconnaître un SMR important.

Mais c'est confondre la question et la réponse : le fait qu'il y ait des comparateurs pertinents implique qu'il y ait matière à comparaison et non qu'il y ait équivalence, laquelle ne peut résulter que d'un véritable travail de comparaison. Or, aucune étude comparative n'a été faite entre le Lemtrada et ces deux comparateurs pertinents. N'étant pas en mesure d'établir que sa spécialité serait équivalente à ces deux comparateurs, la société requérante ne peut tirer argument du SMR qu'ils se sont vus reconnaître pour critiquer celui qui a été attribué à sa propre spécialité.

L'argument comparatif ne tenant pas, il ne reste que les critiques dirigées contre l'appréciation portée par la commission de la transparence sur le Lemtrada lui-même et elles ne parviennent pas à accréditer la thèse d'une erreur manifeste dans l'appréciation du rapport entre les données d'efficacité du traitement et ses effets indésirables graves. Vous pourrez donc écarter le moyen tiré de ce que les ministres auraient commis une erreur manifeste en regardant le Lemtrada comme ne respectant pas la condition de SMR majeur ou élevé requis pour son inscription sur la liste en sus.

2. Si vous nous suiviez sur ce point, vous pourriez **vous en tenir là** pour rejeter la requête. Les conditions d'inscription sur la liste en sus étant cumulatives, il suffit que l'une d'elle fasse défaut pour fonder la décision de refus qui s'impose alors à l'autorité administrative.

Nous ne sommes pas dans un cas « Dame Perrot » où vous constatez l'illégalité d'un motif et devez vous interroger sur le point de savoir si l'autorité administrative aurait pris la même décision au vu des autres motifs. Vous constatez ici la légalité d'un motif dont il est certain qu'il suffisait à fonder la décision de refus prise par les ministres. La circonstance que le moyen dirigé contre l'autre motif, lié à l'A-SMR, serait fondé, resterait en tout état de cause sans incidence sur la légalité de cette décision. Ce motif étant surabondant, les moyens dirigés contre lui sont inopérants : v. par analogie avec ce que vous avez confirmé en tant que juge de cassation 30 déc. 2015, Sté Les Laboratoires Servier, n°372230 rec. fiché sur ce point.

3. Mais cette approche économe ne s'impose pas à vous et, dans cette première application des nouvelles dispositions réglementaires sur « la liste en sus », vous pourriez opportunément enrichir votre motivation pour éclairer aussi la méthode d'analyse à mettre en œuvre en ce qui concerne l'A-SMR, c'est à dire le « plus » que le traitement est censé apporter par rapport à l'offre existante. Nous vous exposerons donc la manière dont nous voyons les choses sur ce second volet de l'affaire. Et il soulève, lui aussi, deux questions de méthode.

3.1 La première porte sur la possibilité pour les ministres de constater l'absence d'ASMR au motif que des études comparatives n'auraient pas été produites.

Les modalités de l'appréciation de l'A-SMR pour les besoins de l'inscription sur la liste en sus sont elles aussi précisées par l'article méthodologique déjà évoqué à plusieurs reprises, l'article R. 162-45-9, qui dispose que l'appréciation « *s'appuie sur une comparaison du médicament, en termes de service médical rendu, avec tous les comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales avérées que sont les médicaments, les produits, les actes et les prestations* ». Contrairement au SMR, pour lequel la comparaison peut éventuellement être un élément de l'appréciation, pour l'A-SMR, la comparaison est nécessairement au centre et en réalité l'objet même de l'appréciation.

Or, ces dispositions se combinent avec les règles de procédure figurant à l'article R. 162-45-6 qui dispose que la demande est accompagnée d'un dossier comportant les informations nécessaires à l'appréciation des conditions d'inscription de la spécialité sur la liste. Il en résulte que c'est au demandeur de produire, parmi les éléments requis, les études comparatives propres à démontrer l'amélioration du service médical rendu au regard des comparateurs pertinents.

En l'espèce, la commission de la transparence et les ministres qui se sont appropriés son avis ont constaté qu'ils n'étaient pas en mesure de constater un ASMR faute d'une étude du Lemtrada par rapport à ses comparateurs pertinents que sont le Tysabri et le Gilenya et la commission a d'ailleurs explicitement appelé le laboratoire requérant à en produire une. Celui-ci objecte qu'une telle étude n'était pas possible, mais vous ne pourrez le suivre sur ce terrain. Celui-ci laisse entendre qu'en réalité, le Tysabri et le Gilenya, ne seraient pas suffisamment pertinents pour des études d'A-SMR compte tenu de ce que leur AMM serait plus large que celle du Lemtrada. Mais dès lors qu'ils disposent des indications adéquates, cette argumentation ne saurait convaincre. Par ailleurs, ces comparateurs ont bénéficié d'AMM (et étaient inscrits sur plusieurs listes) plusieurs années avant que le laboratoire requérant ait déposé sa demande d'inscription sur la liste en sus en 2013, de sorte qu'il ne peut sérieusement soutenir n'avoir pas été en mesure de réaliser l'étude comparative attendue.

Les ministres étaient donc fondés à opposer l'absence d'une telle étude pour estimer qu'en l'état du dossier, la spécialité Lemtrada ne pouvait être regardée comme apportant une amélioration du service médical rendu dans l'indication considérée. On peut donc tenir pour acquis l'absence d'A-SMR retenue par les ministres.

3.2 Mais cela amenait une dernière question de méthode, que le laboratoire ne manque pas de soulever sur l'interprétation du le 3° de l'article R. 162-45-8 du code, permettant de ne pas s'arrêter à une A-SMR absente lorsque des comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus. Le laboratoire reproche au ministre de ne pas avoir fait jouer cette disposition alors que le Tysabri, comparateur pertinent, figurait sur cette liste, ce qui était exact.

La première question que cette critique amène est celle de savoir si la neutralisation de la condition d'A-SMR en présence d'un comparateur pertinent déjà inscrit sur la liste est de droit pour le laboratoire ou bien s'il s'agit d'une simple faculté pour le ministre. La rédaction du texte n'est pas très nette sur ce point. Mais s'agissant d'une disposition inspirée par le souci d'assurer une concurrence équitable entre médicaments présentant des caractéristiques similaires⁴, il est difficile de reconnaître un pouvoir discrétionnaire aux ministres.

⁴ Et de dispositions faisant office, en vertu du droit de l'Union, de critères préalablement publiés et communiqués à la Commission

Cela étant, la présente espèce montre que l'application de ces dispositions ne peut pas pour autant être mécanique et qu'il y a donc place pour l'appréciation. L'absence d'ASMR ne résulte pas ici d'une analyse comparative montrant que le Lemtrada serait seulement équivalent au traitement déjà inscrit. Il n'y a pas d'analyse comparative du tout de sorte qu'en l'état, il n'y avait aucune raison pour la commission de la transparence et pour les ministres – notamment dans une logique de concurrence - de faire bénéficier au Lemtrada d'une inscription sur la liste au seul motif que le Tysabri en bénéficiait quant à lui.

On retrouve en réalité ici le même type de considération que sur le SMR. Le laboratoire requérant ne peut espérer tirer quelque bénéfice que ce soit d'une comparaison avec d'autres médicaments, tant qu'il n'a pas réalisé les études... comparatives.

Si vous nous suivez, vous en déduirez qu'il n'y a ni erreur de droit ni erreur manifeste d'appréciation à ne pas avoir appliqué ces dispositions en l'espèce, ce qui vous permettra d'écarter l'ensemble des moyens dirigés contre ce second motif, surabondant, tenant à l'absence d'A-SMR.

4. Il ne vous restera plus qu'à constater l'inopérance de deux derniers moyens résiduels.

Le premier est tiré de ce que le laboratoire remplissait bien la condition de prix pour l'inscription sur la liste. Mais les ministres n'ayant pas fondé leur décision sur cette quatrième condition de l'article R. 162-45-8, ce moyen n'est pas utilement soulevé.

Il en va de même de l'allégation selon laquelle la décision serait de nature à faire perdre à certains patients une chance sérieuse de bénéficier d'une alternative thérapeutique. Vous avez certes pu regarder ce type de considération comme opérant dans le passé, lorsque les conditions d'inscription n'étaient pas fixées par les textes (v. p. ex. comme sous-critère : 20 mai 2016, Sté Laboratoires Alcon, n°386122 T. sur un autre point). Mais vous ne pouvez plus le regarder comme tel maintenant que le pouvoir réglementaire a fixées ces conditions et que l'absence de perte d'une chance sérieuse de faire bénéficier aux patients d'une alternative thérapeutique n'en fait pas partie.

PCMNC au rejet de la requête.