

N° 435139 - Société Amomed Pharma
N° 436965 - Bayer Healthcare SAS

1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies

Séance du 1^{er} mars 2021
Lecture du 17 mars 2021

CONCLUSIONS

M. Vincent VILLETTE, rapporteur public

« On peut comprendre que l'administré se trouve quelque peu démuni face [au] principe de l'indépendance des législations qui, s'il est parfaitement admissible dans le cadre d'une rigoureuse démonstration juridique, est quelque peu contraire au bon sens commun »¹. Cette tension évoquée dès 1992 par votre Section du rapport et des études est au cœur des deux affaires appelées. En effet, celles-ci ont en commun de vous interroger à nouveau sur la possibilité, pour les autorités saisies dans le cadre de la **procédure d'admission au remboursement**, de fonder leur décision sur une appréciation scientifique différente de celle portée au stade, préalable, de l'autorisation de mise sur le marché.

Nous commencerons par examiner l'affaire **n° 435139**, qui porte sur une spécialité contre le choc septique.

Le sepsis² est une infection générale du sang, qui affecte le plus souvent des personnes déjà fragiles (nouveau-nés, seniors, blessés). Dans le monde, 6 000 000 de décès seraient encore, chaque année, dus au sepsis – dont près de 30 000 en France. Sa forme la plus grave correspond au **choc septique**. Ce choc intervient au moment où l'infection a entraîné **une baisse de la pression artérielle** qui, en ce qu'elle limite la circulation du sang, peut conduire à ce que certains organes cessent de fonctionner. Les patients atteints d'un tel choc septique présentent un taux de mortalité de l'ordre de 50 %. En dépit de ces statistiques impressionnantes, le sepsis reste un fléau méconnu³, ce qui entraîne des retards de diagnostic et des prises en charge hétérogènes. C'est dans ce contexte général que s'inscrit la présente affaire.

¹ *L'urbanisme : pour un droit plus efficace, rapport du Conseil d'Etat*, La Documentation française, 1992, p. 41. Cité dans : *La notion instrumentale d'indépendance des législations*, I. Mboup, RDP 2013 n° 3, p. 589

² <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>

³ Pour emprunter au titre du rapport du professeur A... : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sepsis_dgs_130919.pdf

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.

La société Amomed Pharma exploite en France le Reverpleg, **une spécialité destinée au traitement en seconde intention du choc septique**. Elle a obtenu pour ce médicament une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2015 en Allemagne ce qui, par l'effet de la reconnaissance mutuelle, a conduit à ce qu'une autorisation de commercialisation lui soit ensuite délivrée par l'ANSM par une décision du 31 mai 2018. La société a alors cherché à obtenir la prise en charge de cette spécialité, réservée à l'usage hospitalier, en sollicitant son inscription sur la liste dite « collectivités »⁴. Suivant l'avis de la commission de la transparence, qui a jugé le service médical rendu (SMR) du Reverpleg insuffisant, les ministres compétents ont refusé de faire droit à cette demande, y compris sur recours administratif. Ce sont ces décisions que la société conteste au travers d'un recours pour excès de pouvoir dont vous êtes directement compétents pour connaître.

Les moyens soulevés par la requête sont nombreux, et **d'intérêt très inégal**. Nous nous concentrerons sur ceux qui méritent votre attention, avant d'écarter plus rapidement ceux qui ne sauraient vous retenir.

Au préalable il nous faut toutefois exposer – avec la modestie du profane – les **logiques médicales** sous-tendant la prise en charge du choc septique.

Schématiquement, **le traitement du choc septique suppose de conjurer deux maux** : l'infection à proprement parler, et sa conséquence délétère qu'est l'insuffisante circulation du sang. Pour lutter contre l'infection, des antibiotiques sont administrés aux malades. Pour lutter contre la pression artérielle trop faible qui conduit à la défaillance d'organes, les patients subissent d'abord un remplissage vasculaire consistant à ajouter un soluté dans les vaisseaux. Si cette thérapeutique s'avère insuffisante, les patients reçoivent alors un médicament vasopresseur pour augmenter leur pression artérielle. En première intention, le médicament de référence est une catécholamine dénommée noradrénaline. Mais, la noradrénaline peut s'avérer insuffisamment efficace pour stabiliser une pression artérielle à un niveau satisfaisant : c'est ce que l'on appelle l'hypotension réfractaire. C'est à ce stade qu'intervient alors le Reverpleg, qui a été autorisé – nous citons – pour le traitement de « *l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients [majeurs]* ».

Cette toile de fond médicale étant posée, nous pouvons en venir au cœur de la contestation. En substance, sous l'angle de l'incompétence, de l'erreur de droit et de l'erreur manifeste d'appréciation, la société soutient que **les décisions litigieuses sont illégales car elles s'approprient les motifs retenus par la commission de la transparence alors même que cette dernière a outrepassé ses prérogatives** en remettant en cause l'AMM délivrée au

⁴ Prévues à l'article L. 5123-2 du CSP

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.

Reverpleg. Plus précisément, la requérante reproche à la Haute autorité d'avoir estimé que les bénéfices de cette spécialité dans l'indication autorisée n'étaient pas établis, en se déterminant pourtant sur la base des mêmes études que celles qui avaient précédemment conduit à la délivrance de l'AMM.

A l'évidence, la société ne soutient pas qu'il devrait y avoir **une automaticité entre l'autorisation de commercialisation et la prise en charge**. Votre jurisprudence est en effet clairement en ce sens que ces deux étapes sont distinctes⁵. Pour obtenir une AMM, vous savez qu'il faut, mais qu'il suffit, que les bénéfices l'emportent sur les risques. A l'inverse, au stade de l'inscription sur une liste de spécialités remboursables, il s'agit d'apprécier si l'intérêt thérapeutique d'un médicament est suffisant pour justifier que la solidarité nationale le prenne en charge. En somme, là où la première étape s'apparente à un test de dangerosité, la seconde vise une allocation optimale des deniers de l'assurance maladie, ce qui d'ailleurs suppose d'aller au-delà des seules considérations sanitaires⁶.

Consciente de cette dualité, la société fait valoir que **la HAS ne saurait pour autant s'abstraire de l'autorisation préalablement octroyée**. Dans l'absolu, une telle argumentation nous paraît fondée. En effet, il ne revient pas à la commission de la transparence de rejouer, au stade du remboursement, le match qui s'est tenu avec d'autres autorités lors de l'instruction de la demande d'AMM : la commission doit ainsi s'inscrire dans le cadre déjà tracé, en se prononçant uniquement sur les indications retenues.

Mais, en l'espèce, il ne nous semble pas que la HAS ait commis le faux-pas qui lui est reproché. En effet, son avis définitif montre bien qu'elle s'est prononcée **dans l'indication de l'AMM et au regard des seuls critères qu'elle devait mobiliser** pour apprécier le service médical rendu – à savoir l'efficacité du médicament, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné et son intérêt pour la santé publique⁷. Il nous faut toutefois ici apporter deux précisions complémentaires.

Premièrement, nous comprenons que la société soit déçue à l'idée que la commission ait pu estimer que **le rapport entre l'efficacité et les effets indésirables dans l'indication de l'AMM n'était pas établi**, alors même que la délivrance de cette autorisation suppose qu'il soit démontré que les bénéfices de cette spécialité excèdent ses risques. Mais en réalité cette discordance perturbante n'est pas, par elle-même, constitutive d'une illégalité : elle est la

⁵ V. par exemple : CE, 18-05-1998, *Association des neurologues libéraux de langue française*, n° 182871, B

⁶ V. notamment CE, 03-06-2013, *Société Laboratoire GSK*, n° 352655, B ; CE, 04-12-2019, *Société Santhera Pharmaceuticals*, n° 428205, C

⁷ Art. R. 163-3 du CSS

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.

simple conséquence du fait que les critères à l'aune desquels la commission de la transparence se prononce recourent partiellement ceux maniés au stade de l'AMM.

Or, c'est notre deuxième point, nous ne pensons pas qu'au moment de porter ses appréciations **au regard des critères qui lui sont propres**, la commission de la transparence se retrouve liée par les appréciations ayant conduit à la délivrance de l'AMM. A l'évidence, dans l'écrasante majorité des cas, ces deux analyses ont vocation à converger puisqu'elles reposent sur le même substrat et qu'elles résultent d'une démarche scientifique objective. Mais si – comme c'est le cas ici – la HAS estime que les études présentées au soutien de la demande d'AMM n'établissent pas l'utilité du médicament pour son indication, il ne nous semble pas qu'elle soit tenue par ce qui a été décidé dans le cadre de la procédure d'autorisation. Nous l'évoquions, ces deux législations indépendantes répondent à des finalités distinctes, de sorte que nous ne voyons pas pourquoi une appréciation discutable portée au stade de l'autorisation devrait « faire boule de neige » et contaminer l'appréciation ensuite portée au stade de la prise en charge.

L'erreur de raisonnement étant écartée, vous pourrez alors en venir **au bien-fondé de l'appréciation portée par la commission de la transparence et reprise par les ministres**. A cet égard, même si vous n'exercez qu'en contrôle limité à l'erreur manifeste en cette matière⁸, les circonstances de l'espèce vous invitent à exercer votre office avec une vigilance renforcée compte tenu de la discordance entre ces deux analyses successives.

Pour comprendre la raison d'être de cet écart, il nous faut à ce stade souligner que la présente affaire recèle **trois éléments d'incertitude assez inhabituels**.

En premier lieu, **les traitements contre le choc septique, surtout ceux de deuxième intention, se prêtent assez peu à l'étude systématique** puisqu'ils sont par hypothèse administrés dans une situation d'extrême urgence, à des patients exposés à un risque de mortalité très important, avec des doses constamment ajustées en fonction de la réponse clinique. Les échanges préalables à l'avis de la HAS se faisaient d'ailleurs l'écho de cette complexité, qui limitaient tant le nombre d'études disponibles que leur caractère indiscutable. Symptomatiquement, sur les 39 études produites par la requérante, seules 2 ont été regardées par la Haute autorité comme présentant un niveau de preuves suffisant, sans que cette sélection drastique ne soit d'ailleurs contestée devant vous.

En deuxième lieu, **l'AMM en cause était assez floue quant à son indication**. En effet, s'agissant des conditions de recours au Reverpleg, cette autorisation ne fournissait aucune définition formalisée de l'hypotension réfractaire, alors même que cette notion dépend non

⁸ V. CE, 12-05-2010, *Société Roche*, n° 316859, A

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.

seulement de la tension cible retenue, mais aussi de la dose de noradrénaline à partir de laquelle un patient doit être regardé comme réfractaire. A cet égard, ce flou était encore accentué par le fait que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) recommandait une posologie normale et une posologie d'urgence – alors que l'indication correspond toujours à des situations d'urgence. Or, une telle incertitude n'était pas neutre dans la mesure où il était établi que la posologie d'urgence pouvait induire des nécroses (intestinales et cutanées) et accroître le risque d'arrêt cardiaque.

En troisième lieu, ce flou était encore accentué par le fait que la société mettait en avant non pas un **mais deux intérêts thérapeutiques**. D'une part, en cohérence avec son indication, elle soutenait que le Reverpleg permettait de lutter contre l'hypotension réfractaire, en s'ajoutant à la noradrénaline administrée en première intention. D'autre part, la requérante faisait aussi valoir que le Reverpleg pouvait être utilisé lorsque la tension artérielle était déjà stabilisée à un niveau acceptable en tant que substitut partiel de la noradrénaline. Selon elle, un tel panachage devait permettre de limiter les doses de noradrénaline et, par suite, les effets secondaires associés à une administration trop forte de cette catécholamine⁹.

Au total, le sentiment qui ressort du dossier est que la société argumentait surtout sur le fait que son traitement était utile contre les chocs septiques avec une défaillance d'organes persistante malgré une pression artérielle stabilisée, alors que son indication ciblait les seuls chocs septiques induisant une hypotension artérielle réfractaire.

Ce décalage et ces éléments d'incertitude permettent de mieux comprendre **la possibilité même d'une discordance** entre l'appréciation portée au stade de l'AMM et celle retenue par la HAS. Et, au regard des pièces du dossier, il ne nous semble pas que l'avis litigieux soit entaché d'erreur manifeste.

Tout d'abord, **les prémisses du raisonnement de la haute autorité nous paraissent exactes**. D'une part, contrairement à ce qui est soutenu, la HAS n'a pas nié l'existence d'un besoin médical important à disposer de médicaments pour le traitement du choc septique réfractaire. D'autre part, elle a également constaté que ce besoin n'était à ce jour que partiellement couvert puisque l'adrénaline, dont l'indication en cette matière est ancienne, n'est plus utilisée en pratique compte tenu de ses importants effets secondaires. Autrement dit, la commission n'a pas nié la réalité du besoin que le Reverpleg avait vocation à satisfaire.

Sur cette base, à nos yeux, la commission n'a ensuite pas erré en estimant que, **s'agissant de l'indication retenue par l'AMM**, les données transmises n'étaient pas convaincantes. En effet, l'étude Patel de 2002 comme l'étude VASST de 2008 – au cœur de l'argumentation de

⁹ A savoir des risques cardio-vasculaires et rénaux

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.

la société – concernaient des patients dont le choc septique était déjà stabilisé et qui n'étaient donc pas des hypotendus réfractaires¹⁰. Ceci étant, en tout état de cause, même pour la population couverte par ces études, l'intérêt attaché à cette utilisation du Reverpleg en tant que substitut partiel de la noradrénaline n'était pas forcément évident. En effet, à faible dose, il n'était pas établi que ce panachage réduisait la morbi-mortalité ni qu'il diminuait les effets indésirables graves associés à la noradrénaline.

Enfin, et au surplus, nous relèverons qu'au moment d'adopter l'avis provisoire, la totalité des membres de la commission de la transparence a estimé que le service médical rendu était insuffisant, à l'exception d'une abstention. Et 14 d'entre eux – sur 20 – ont maintenu cette opinion au moment de voter l'avis définitif, après avoir entendu oralement les représentants de la société. **Une majorité répétée aussi nette**, même si elle n'est pas déterminante en tant que telle, nous conforte dans l'idée que cet avis n'est pas entaché d'une erreur suffisamment patente pour que vous puissiez, ici, vous en saisir.

La requérante conteste sous **3 autres angles**, moins délicats, le contenu de l'avis rendu par la commission de la transparence.

En premier lieu, la requérante soutient que l'adrénaline n'était pas **un comparateur pertinent** compte tenu du fait que la pratique médicale contemporaine ne la considère plus comme un traitement efficace de seconde intention. Mais il est constant que l'adrénaline dispose d'une AMM dans le traitement du choc septique et qu'elle se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le Reverpleg, de sorte qu'il est normal que la commission l'ait mentionnée, tout en en soulignant les limites¹¹.

En deuxième lieu, la requérante conteste **l'appréciation portée par la commission de la transparence** s'agissant de l'impact du Reverpleg sur la santé publique. Mais, là encore, une fois admise l'analyse de la commission quant à l'absence d'efficacité démontrée de cette spécialité, il n'était guère surprenant d'en déduire que son impact sur la santé publique n'était pas suffisant.

En troisième lieu, la société se prévaut d'un **rapport rendu par le professeur Djillali A...** à la demande des pouvoirs publics qui reconnaît le service médical rendu du Reverpleg. Mais, d'une part, ce rapport a été publié en septembre 2019, soit après l'avis et après le refus

¹⁰ Sur ce point, précisons que la haute autorité ne nous semble pas avoir commis d'erreur en estimant, sur la base des recommandations internationales, que les patients inclus dans l'étude et dont la pression diastolique était supérieure à 65 millimètres de mercure (mmHg) ne pouvaient être regardés comme hypotendus, alors même que la société – à la lumière du RCP du Reverpleg – faisait pour sa part valoir que la pression artérielle à atteindre était comprise entre 65 et 75, ce qui la conduisait à soutenir que les patients inclus dans cette fourchette devaient aussi être assimilés à des hypotendus réfractaires.

¹¹ En tout état de cause, l'analyse comparative n'était ici pas déterminante dans la mesure où la HAS estimait que le Reverpleg n'apportait pas de réponse au besoin médical identifié.

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.

d’inscription en litige, de sorte que vous ne sauriez en tenir compte dans votre office de juge de l’excès de pouvoir. D’autre part, et en tout état de cause, le contenu de ce rapport est bien plus mesuré que la présentation qui en est faite devant vous.

Les 6 autres moyens s’écartent rapidement. Les deux premiers portent **sur la régularité de l’avis**

En premier lieu, contrairement à ce qui est soutenu, les déclarations d’intérêt des membres ayant siégé à la commission de la transparence étaient **disponibles sur internet**, de sorte que la société était en mesure débusquer d’éventuels conflits.

En deuxième lieu, **le quorum** prévu à l’article R. 163-16 du CSS a bien été respecté.

Les 4 autres ciblent la décision de refus elle-même.

Premièrement, **le moyen d’incompétence ne peut qu’être écarté**, les délégations des deux sous-directeurs signataires ayant été produites.

Deuxièmement, la décision est suffisamment motivée **au regard des exigences de la directive transparence du 21 décembre 1988** dès lors que vous acceptez que la motivation s’appréhende de façon globale, en prenant en compte l’avis de la commission de la transparence à laquelle la décision se réfère¹². Par ailleurs, vous savez que le rejet d’un recours hiérarchique contre une décision motivée n’a pas à être lui-même motivé¹³.

Troisièmement, il ressort des termes mêmes de la décision attaquée que **les ministres ne se sont pas à tort sentis liés par l’avis de la commission de la transparence**¹⁴, quand bien même ils ont choisi d’en épouser la conclusion.

Quatrièmement, les requérants contestent **les deux effets pervers découlant de ce refus de prise en charge**. D’une part, à leurs yeux, un tel refus conduirait à utiliser d’autres médicaments hors AMM – en l’occurrence la terlipressine – pour combler le besoin médical béant que le Reverpleg avait vocation à couvrir. D’autre part, un tel refus porterait atteinte au principe d’égal accès aux soins, les patients français se retrouvant pénalisés par rapport aux patients traités dans d’autres Etats-membres, qui eux prennent en charge ce produit. Mais, en ces deux branches, ce moyen est inopérant : le refus litigieux, qui porte uniquement sur la prise en charge, n’a ni pour objet ni pour effet d’encourager la prescription hors AMM d’autres médicaments et les choix faits dans d’autres pays en matière d’assurance-maladie ne sauraient être juridiquement opposables aux autorités françaises¹⁵ ; au demeurant, relevons

¹² V. en ce sens : CE, 01-10-2004, *Société Smith et Nephew*, n° 264004, C ; CE, 13-11-2013, *Société Novartis Pharma SAS*, C

¹³ CE, 19-02-2003, *Mme H...*, n° 243548, C ; CE, 25-03-1988, *B...*, n° 80300, B

¹⁴ V. CE, 16-02-2001, *Société Solvay Pharma*, n°216635, B

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.

que seuls quatre pays européens la prennent en charge (Allemagne, Autriche, Pays-Bas, Slovénie).

Vous pourrez ainsi rejeter cette requête et en venir à l'affaire n° 436965.

Celle-ci concerne l'hémophilie. L'hémophilie¹⁶ est une **maladie hémorragique rare et incurable**, qui touche très majoritairement les hommes. Outre des écoulements sanguins difficiles à arrêter en cas de blessure, cette pathologie entraîne aussi des saignements internes, qui peuvent provoquer de lourds problèmes d'articulation (hémarthroses) voire engager le pronostic vital s'ils touchent le cerveau ou l'abdomen. Si cette maladie héréditaire est documentée depuis l'antiquité, la manière de la traiter est longtemps restée nimbée de mystères ; c'est d'ailleurs en parvenant à améliorer l'état de santé du tsarévitch Alexis, atteint d'hémophilie, que le moine Raspoutine acquit son aura légendaire auprès de la famille Romanov¹⁷. A compter des années 1960 toutefois, elle a commencé à bénéficier de traitements efficaces, consistant à injecter aux malades – en curatif ou en prophylaxie – les facteurs de coagulation qui leur font défaut. Ces traitements permettent aux quelque 8 000 hémophiles français de vivre une vie presque normale, mais ils supposent un suivi continu et contraignant.

C'est en vue d'alléger la lourdeur de ce traitement que la société Bayer Healthcare a développé une nouvelle spécialité, la Jivi, pour traiter l'hémophilie de type A. **Cette spécialité est ainsi censée permettre d'espacer les injections de facteur coagulant** – tous les 5 jours plutôt que tous les 3 jours. La requérante a obtenu une AMM centralisée, délivrée par la commission européenne le 22 novembre 2018. Elle a ensuite saisi les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale d'une demande tendant à l'inscription de son médicament sur la liste « collectivités ». Sur la base d'un avis de la commission de la transparence de la HAS concluant à un service médical rendu insuffisant pour l'indication considérée, les ministres ont rejeté cette demande. Après un recours gracieux infructueux, la société se tourne désormais vers vous en demandant l'annulation pour excès de pouvoir de ces deux décisions successives.

La requête peut être scindée en trois temps, qui présentent à nos yeux une difficulté croissante.

¹⁵ CJUE, 28-04-1998, K...I, C-158/96

¹⁶ Pour plus d'informations, v. : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hemophilie>

¹⁷ En réalité, Raspoutine aurait mis fin à la prise d'aspirine par Alexis, ce qui expliquerait l'amélioration de son état de santé dans la mesure où l'aspirine fluidifie le sang

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.

1/ La société cherche tout d'abord à remettre en cause, **par la voie de l'exception d'inconventionnalité**, le cadre normatif dans lequel se sont inscrites les décisions litigieuses – et ce à deux titres.

D'une part, elle soutient que le droit national méconnaît le droit de l'Union **dès lors qu'il ne prévoit pas explicitement les critères à l'aune desquels l'inscription d'une spécialité sur la liste « collectivités » est décidée**. Il est vrai, comme y insiste la société, que la directive « transparence »¹⁸ exige que les refus d'inscription soient fondés sur des critères objectifs, vérifiables et publics afin d'éviter les discriminations selon la nationalité des demandeurs. Il est vrai également qu'à la date des décisions litigieuses, l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale se bornait à énumérer les 5 critères au vu desquels était décidée l'inscription sur la liste dite « ville », sans explicitement préciser que ces critères valaient pour l'inscription sur la liste « collectivités ». Toutefois, il nous semble que ce vide textuel – entretemps comblé par un décret du 25 août 2020¹⁹ – n'est pas rédhibitoire dans la mesure où votre jurisprudence déduisait déjà de l'économie générale des textes²⁰ que les critères de cet article R. 163-3 s'appliquaient également aux demandes d'inscription sur la liste « collectivités »²¹.

D'autre part, et à titre subsidiaire, la requérante fait valoir que **certains des critères énumérés à l'article R. 163-3 sont trop flous** et qu'ils ne satisfont donc pas aux exigences du droit de l'Union. Elle cible en particulier les critères tirés de l'intérêt pour la santé publique et de la place dans la stratégie thérapeutique. Mais cette argumentation ne saurait vous convaincre : ces critères, explicités par la doctrine publique de la HAS, sont suffisamment clairs. A cet égard, relevons que vous avez récemment écarté une contestation similaire portant sur les critères, **identiques à ceux ici en cause**, qui gouvernaient la prise en charge des médicaments homéopathiques²².

Au total, il n'y a donc pas de doutes quant au fait que la société était en mesure de connaître **la grille d'analyse qui serait maniée par les autorités** pour apprécier le bien-fondé de la prise en charge de la Jivi.

2/ Cette critique abstraite du droit national étant écartée, vous pourrez en venir au deuxième foyer de contestation. Dans ce cadre, **la société Bayer fait valoir que les ministres étaient tenus par l'appréciation scientifique portée au stade de l'AMM**.

¹⁸N° 89/105/CEE (art. 6, §§ 2 et 3)

¹⁹ Décret n° 2020-1090

²⁰ Art R. 163-18 du CSS

²¹Par exemple : CE, 04-12-2019, *Société Santhera Pharmaceuticals*, n° 428205, C ; CE, 1CJS, 29-07-2020, *Société Octapharma*, n° 439627, C. V. aussi conclusions M. Vialettes sur CE, 03-06-2013, *Société Laboratoire Glaxosmithkline*, n° 352655, B

²² CE, 12-12-2020, *Sociétés Boiron et Homéopathie Rocal*, n°s 435407 et a., C

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.

Comme dans la précédente affaire, la requérante n'ignore pas votre jurisprudence qui distingue nettement la commercialisation de la prise en charge. Elle soutient en revanche, sous un angle légèrement différent, que le rapport bénéfices/risques tel qu'évalué par l'agence européenne du médicament lie les autorités nationales lorsqu'elles manient, en aval, **les sous-critères tenant à l'efficacité et aux effets indésirables de la spécialité**. Autrement dit, elle soutient que ces autorités perdent leur marge d'appréciation sur ces deux sous-critères, dont le rapport devrait être considéré comme constant et positif, mais qu'elles peuvent encore apprécier librement les trois critères restants, tenant à la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, à la gravité de l'affection à laquelle il est destiné et à son intérêt pour la santé publique.

Mais nous ne sommes pas davantage convaincu par cette argumentation. Encore une fois, s'agissant de législations distinctes, **et alors même que les critères se recourent partiellement**, il n'y a pas lieu d'établir une quelconque automaticité entre autorisation et remboursement. Sur ce point, soulignons d'ailleurs que la requête nous semble se prévaloir à contre-emploi des textes européens, dans la mesure où ceux-ci insistent bien sur le fait que les questions de prise en charge relèvent de la compétence exclusive des Etats.

3/ Vous pourrez alors en venir à l'appréciation d'espèce, **qui est au cœur de la contestation**. En résumé, la requérante avance 5 arguments pour vous convaincre de ce que les décisions litigieuses sont illégales. Précisons, à titre liminaire, que 20 des 21 membres de la commission de la transparence ont voté dans le sens d'un **service médical rendu insuffisant**. Si, là encore, cette circonstance ne saurait suffire à exclure que les décisions prises sur le fondement de cet avis soient jugées illégales, il nous semble toutefois qu'un tel consensus doit vous inviter à envisager une censure avec la plus grande circonspection.

En premier lieu, il est reproché aux autorités d'avoir commis une erreur manifeste d'appréciation en surévaluant **deux risques propres à la Jivi**.

D'une part, **la société soutient que la HAS a pris en compte des risques se rapportant à une population hors AMM**. La difficulté part ici de ce que la Jivi est composée d'une molécule appelée Polyéthylène Glycol – dite PEG. Sur la base d'une étude clinique, l'autorité européenne a estimé que l'accumulation de ces PEG dans les tissus était susceptible d'emporter un risque chez les enfants. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle l'AMM délivrée concerne uniquement les malades de plus de douze ans. Malgré ce resserrement dans l'indication, la HAS a néanmoins pris en compte ce risque en estimant qu'il n'existait pas de données permettant de l'écarter pour la population de l'AMM. C'est cette extrapolation que la société critique comme excessivement précautionneuse, en faisant valoir qu'elle conduit à surpondérer les risques induits par la Jivi. Mais il ne nous semble pas que la commission de la

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.

transparence ait erré sur ce point. En effet, l'agence européenne elle-même avait conditionné son autorisation à la réalisation d'ici 2028 d'une étude sur les effets de l'accumulation de PEG : une telle précaution révèle que ce risque potentiel important était identifié, y compris pour la population cible. Autrement dit, la HAS n'a pas fait émerger un risque inexistant au regard de l'indication de la Jivi, elle a seulement pondéré différemment ce risque – avec d'autant plus de latitudes que les études disponibles ne permettaient pas d'en apprécier la réalité sur l'homme à long-terme.

D'autre part, Bayer fait également valoir que **la HAS a accordé une importance excessive au risque tenant à une perte d'efficacité du médicament**. Il n'est pas contesté que le PEG peut conduire le patient à produire des anticorps qui finissent par priver d'effet le médicament. Mais la société reproche à la HAS d'en avoir tenu compte alors que la population cible n'était pas véritablement concernée puisque ce risque concernerait surtout les enfants. Mais, là encore, si les études établissaient que cette réponse immunitaire problématique était bien plus fréquente chez les enfants (23 % du groupe testé ayant subi cet effet indésirable), elle n'était pas pour autant absente parmi les patients plus âgés, de sorte que la commission de la transparence a pu l'intégrer sans entacher d'erreur sa pesée globale.

En deuxième lieu, toujours sous l'angle de l'erreur manifeste, la requérante reproche à la Haute autorité d'avoir estimé, au titre de l'impact sur la santé publique, que **la Jivi n'avait pas d'impact supplémentaire sur la qualité de vie**. Sur ce point, nous l'évoquions, la requérante se prévaut de ce que sa spécialité limite les contraintes en diminuant la fréquence des injections. Mais en l'occurrence, la Haute autorité n'a pas nié ce point : elle s'est plutôt située sur un terrain méthodologique, en relevant que cet effet positif n'était pas, à date, documenté par des résultats stabilisés – ce qui était admis par les représentants de Bayer lors de leur audition.

En troisième lieu, la requérante conteste le choix de la commission de la transparence d'apprécier le service médical rendu **au regard des spécialités thérapeutiques existantes**, ce qui donnerait en quelque sorte une « prime » aux médicaments déjà admis au remboursement, au détriment de la concurrence. Mais en réalité une telle approche comparatiste est induite par plusieurs des critères qui doivent être mobilisés pour déterminer le service médical rendu²³. C'est ainsi que l'analyse de la place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique conduit naturellement à mettre celle-ci en perspective par rapport aux autres médicaments disponibles, tandis que l'intérêt de santé publique est lui fonction du besoin médical, lequel besoin dépend de l'existence de comparateurs cliniquement pertinents. Il n'y a donc rien d'illégal dans

²³ V. sur cette question les conclusions de C. Touboul sur CE, 18-12-2017, *Société Genzyme*, n° 404764, B

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'approche retenue par les décisions litigieuses – ce que confirme du reste l'examen de votre jurisprudence²⁴.

En quatrième lieu, la société soutient que **la Haute autorité a méconnu le principe d'égalité à deux titres.**

D'une part, elle fait valoir que 12 autres spécialités traitant l'hémophilie ont été admises au remboursement alors qu'elles présentaient **un profil efficacité/sécurité comparable**. Sur ce point, vous opérez un contrôle prudent puisque vous jugez que le respect du principe d'égalité et les règles de concurrence imposent seulement aux autorités de s'assurer que « *les différences pouvant exister dans les conditions d'inscription sur les listes de spécialités étroitement comparables compte tenu de leurs effets, de leur mode d'action et de leur place dans la stratégie thérapeutique ne [sont] pas manifestement disproportionnées au regard des motifs susceptibles de les justifier* »²⁵²⁶. Or, en l'espèce, si les autres produits relevant de la même classe thérapeutique – notamment l'Elocta – présentent une efficacité similaire, ils ne contiennent pas de PEG et n'induisent dès lors pas les risques déjà évoqués, ce qui explique d'ailleurs qu'ils puissent être administrés à des hémophiles âgés de moins de 12 ans. Au surplus, nous relèverons également que deux autres spécialités contre l'hémophilie contenant du PEG (Adynovi²⁷ et Refixia²⁸) ont obtenu un service médical rendu insuffisant en 2018 et 2019, ce qui atteste de la constance des autorités sur cette question. Dans ces conditions, il nous paraît exclu d'envisager une censure sur ce terrain.

D'autre part, la société soutient que ces décisions sont illégales dès lors que des spécialités pourtant composées de PEG et administrées par injections ont été admises au remboursement pour traiter d'autres pathologies chroniques (sclérose en plaques ou leucémie par exemple), de sorte qu'il y aurait une forme d'incohérence à faire désormais des inconvénients associés à cette molécule **un élément déterminant le refus d'inscription de la Jivi**. Mais cette argumentation est, en droit, inopérante dès lors que vous vous refusez à comparer des spécialités qui, traitant de pathologies distinctes, s'avèrent en réalité incomparables²⁹. Du reste, nous l'avons dit, la présence de PEG n'a pas été regardée comme un inconvénient rédhibitoire dans l'absolu, mais plutôt comme un risque qui n'était pas compensé par

²⁴ V. CE, 03-06-2013, *Société Laboratoire Glaxosmithkline*, n° 352655, B et CE, Section, 22-07-2015, *Société Zambon France*, n° 361962, A

²⁵ V. pour la première décision en ce sens : CE, 04-10-2013, *Société les laboratoires Servier*, n° 353857, C ; v. aussi CE, 20-12-2013, *Société Pierre Fabre médicaments*, n° 353632, B

²⁶ Vous acceptez aussi que la grille d'analyse et les exigences des autorités puissent évoluer en fonction de l'état des connaissances et des données cliniques (CE, 15-04-2015, *Société Novartis Pharma SAS*, n° 365088, C et CE, 1CJS, 26-12-2018, *Société Laboratoires Grunenthal*, n°s 415589-418856, C)

²⁷ https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2965046

²⁸ Qui concerne l'hémophilie B : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16400_REFIXIA_PIC_INS_Avis3_CT16400.pdf

²⁹ CE, 15-04-2015, *Société Novartis Pharma SAS*, n° 365088, C

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.

suffisamment d'avantages. En conséquence, il n'y a pas incohérence à ce que d'autres produits pégylés aient pu être inscrits sur la liste eu égard à leurs caractéristiques propres.

Enfin, et en cinquième lieu, les patients concernés ne subissent pas **de perte de chance du fait du non-remboursement** de la Jivi puisque 12 spécialités permettant de traiter efficacement l'hémophilie de type A sont déjà inscrites sur la liste « collectivités ». Vous ne pourrez donc qu'écarter ce dernier moyen, et rejeter cette seconde requête.

Tel est le sens de nos conclusions.

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.