

N° 437922

Sanofi Aventis France

1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies

Séance du 31 mars 2021

Lecture du 21 avril 2021

CONCLUSIONS

M. Vincent VILLETTE, rapporteur public

L'achat par un établissement de santé de spécialités pharmaceutiques suppose que celles-ci aient été inscrites sur **une liste par arrêté ministériel**. La plupart de ces spécialités figure ainsi sur la liste dite « collectivités ». Depuis l'instauration de la tarification à l'activité, les dépenses associées sont financées dans le cadre des groupes homogènes de séjour (GHS), qui sont censés couvrir l'ensemble des charges – y compris médicamenteuses – supportées pour la prise en charge d'un patient au titre d'une affection donnée. Dès 2004, il est toutefois apparu que cette logique générale était peu adaptée aux **médicaments innovants** car leur coût important ne pouvait être reflété dans les tarifs forfaitaires, dont l'actualisation n'était pas suffisamment dynamique. Le risque était alors grand que l'accès d'un patient à ces traitements de pointe en vînt à dépendre de la capacité financière de son hôpital à assumer leur coût. C'est pour pallier ce risque de disparité qu'a été créée la liste en sus, appelée aussi liste « hors GHS »¹. Les spécialités inscrites sur cette liste échappent au carcan de la T2A puisque les dépenses correspondantes ne sont pas supportées par l'établissement, mais directement remboursées par l'assurance maladie² – pour un coût annuel de l'ordre de 3 milliards d'euros³.

Depuis l'intervention d'un décret⁴ du 24 mars 2016, l'inscription d'une spécialité sur cette liste est subordonnée à **4 conditions cumulatives**. Les deux premières se rapportent à la raison d'être même de cette liste : la spécialité, dans l'indication considérée, doit être majoritairement administrée au cours d'une hospitalisation et son coût moyen ne doit pas être compatible avec les tarifs forfaitaires correspondants. Les deux suivantes visent à s'assurer de la pertinence médicale de la spécialité. D'une part, celle-ci doit présenter un niveau de service médical rendu (SMR) majeur ou important. D'autre part, elle doit également présenter un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) au moins modéré. Ce dernier critère connaît toutefois deux tempéraments alternatifs : en effet une spécialité peut être inscrite alors même que son ASMR serait mineure si ses comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus ou si, en l'absence de comparateur pertinent, l'indication présente un intérêt de

¹ V. pour une explicitation en ce sens : CE, 06-05-2019, *Société PneumRx Limited*, n° 415410, B

² V. pour une présentation claire : *Les dispositifs encadrant l'accès aux médicaments innovants à l'hôpital*, A. Degrasat-Théas, RDSS 2015.133

³ V. *Le contrôle juridictionnel de la prise en charge des médicaments relevant de la liste en sus*, J. Peigné, RDSS 2020.537

⁴ n° 2016-349

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.

santé publique. Vous le comprenez, pour le premier tempérament, il s'agit de prévenir une potentielle rupture d'égalité par rapport à des spécialités étroitement comparables déjà inscrites sur cette liste. Dans le second tempérament, il s'agit de faciliter le financement de spécialités qui, quoiqu'apportant une faible valeur ajoutée thérapeutique, présentent néanmoins un intérêt sanitaire plus large. **Tout l'enjeu de la présente affaire porte sur le point de savoir si la spécialité litigieuse pouvait se réclamer de l'un ou l'autre de ces tempéraments pour obtenir son inscription sur la liste en sus.**

Est ici en cause la spécialité CABLIVI, un médicament orphelin développé par la société Sanofi. Cette spécialité est la première à avoir obtenu une AMM européenne en août 2018 dans l'indication du traitement des adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa). Cet intitulé qui frôle le virelangue désigne **une maladie auto-immune, c'est-à-dire une maladie conduisant le système immunitaire à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme.** En l'occurrence, dans le cas général, des auto-anticorps en viennent à agir contre une enzyme (« ADAMTS 13 »), ce qui entraîne la formation de caillots de sang dans les vaisseaux sanguins à cause d'une accumulation de plaquettes. Cette pathologie est mal diagnostiquée parce qu'elle est rare (moins de 130 patients par an en France) et que ses manifestations sont peu spécifiques. Elle est pourtant grave car mortelle à court terme dans plus de 80 % des cas en l'absence de traitement rapide – ce taux s'élevant encore à 10-15 % en cas de prise en charge, du fait de l'existence de formes réfractaires.

Après avoir, semble-t-il, renoncé à demander l'inscription de sa spécialité sur la liste « collectivités », la société a demandé son inscription sur la liste en sus. **Les ministres ont rejeté cette demande le 24 juillet 2019**, en estimant que le quatrième critère déjà évoqué n'était pas rempli dès lors que CABLIVI présentait une ASMR mineure tandis que son comparateur pertinent ne figurait pas sur la liste en sus, en relevant également l'absence d'intérêt de santé publique. Après un recours gracieux infructueux, Sanofi vous saisit directement d'un recours pour excès de pouvoir.

Disons-le d'emblée : la requête, foisonnante, nous semble **donner de l'ampleur à des questions appelant une réponse évidente**, tandis que d'autres points, potentiellement plus délicats, ne font pas l'objet de contestation.

Vous ne serez pas arrêtés par **l'unique moyen de légalité externe**, tiré de ce que les signataires n'auraient pas disposé d'une délégation de signature régulière, qui s'avère manquer en droit.

S'agissant de la légalité interne, il nous semble que la contestation peut être scindée **en 3 blocs.**

Avant de les examiner successivement, il nous faut cependant apporter une précision supplémentaire sur la principale spécificité du présent litige, qui tient à **deux caractéristiques propres au comparateur pertinent retenu par les autorités.** D'une part, ce comparateur est un traitement composite, qui comporte certes l'administration de corticoïdes et d'un principe actif immunosuppresseur – le rituximab – mais dont la pierre angulaire est surtout un acte

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.

médical – à savoir des échanges plasmatiques répétés permettant d'évacuer les auto-anticorps dangereux. D'autre part, le CABLIVI est un traitement de complément, qui s'ajoute à ce traitement standard sans se substituer à celui-ci.

Cette précision étant apportée, nous pouvons en venir au **premier bloc de contestation**.

Celui-ci consiste en une tentative de remise en cause, **par la voie de l'exception**, du cadre réglementaire applicable à l'inscription sur la liste en sus. Trois arguments sont mobilisés à cette fin.

En premier lieu, la requête reproche en substance au pouvoir réglementaire d'avoir manqué d'imagination, en ne réservant pas un sort particulier aux cas dans lesquels le comparateur pertinent d'une spécialité prétendant à l'inscription sur la liste en sus serait **un traitement composite non exclusivement médicamenteux**, qui de ce fait ne pourrait jamais relever de cette liste. Mais il nous semble qu'une telle argumentation repose sur une distorsion de perspective et sur une mauvaise lecture des textes.

Une erreur de perspective, d'abord. Nous l'évoquions en introduction, la présence du comparateur pertinent sur la liste en sus n'est en réalité déterminante que dans les cas où l'ASMR de la spécialité prétendant à l'inscription est mineure. Dans ces cas de « rattrapage », c'est seulement au bénéfice du principe d'égalité que le nouveau médicament est susceptible de figurer sur cette liste, alors même que celle-ci est normalement réservée aux améliorations au moins modérées. Nous tirons deux enseignements de ce rappel. D'une part, dès lors que l'inscription sur la liste en sus est, dans ces cas, destinée à éviter les distorsions de concurrence, il est logique que cette dérogation n'ait pas vocation à jouer lorsque le comparateur pertinent n'est pas sur cette liste, quel que soit le motif de cette absence. D'autre part, la requête repose sur le postulat implicite selon lequel les spécialités présentant une ASMR mineure aurait malgré tout vocation à figurer sur cette liste en sus. Or, nous n'arrivons pas à adhérer à cette prémisse puisque la logique profondément dérogatoire de cette liste justifie au contraire qu'elle soit réservée aux spécialités présentant une valeur ajoutée significative.

Ce moyen procède d'une lecture erronée des textes, ensuite. Ceux-ci prévoient en effet que l'appréciation ministérielle de l'ASMR s'appuie sur une comparaison avec « tous les comparateurs pertinents », et le texte de citer ensuite « *les médicaments, les produits, les actes et les prestations* ». D'une part, à nos yeux, cette approche résolument large⁵ doit être regardée comme couvrant les traitements composites, qui ne sont après tout qu'une combinaison des éléments ainsi cités. Le vide reproché au pouvoir réglementaire n'en est donc pas un⁶. D'autre part, ce texte inclut des comparateurs n'ayant, par nature, pas vocation à figurer sur la liste en sus. Il s'en déduit, implicitement mais nécessairement, que l'exécutif avait donc bien en tête qu'une spécialité pourrait structurellement ne pas prétendre au

⁵ Admise en jurisprudence : v. par exemple CE, 01-04-2019, *Société Laboratoires Expanscience*, n° 416500, B

⁶ En ce sens, on relèvera que vous avez admis qu'un traitement composite soit regardé comme un comparateur pertinent malgré une base réglementaire moins avenante : v. CE, 06-05-2019, *Société Pneumrx limited*, n° 415410, 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.

tempérament ici en cause. Aussi, l'idée selon laquelle la configuration d'espèce révélerait un impensé ne nous convainc pas davantage.

En deuxième lieu, il est reproché au cadre réglementaire en vigueur de ne pas prévoir de **critères autonomes** à l'aune desquels le ministre devrait décider d'inscrire ou non la spécialité sur la liste en sus. La requête en déduit que l'autorité politique se retrouve, en pratique sinon en droit, en situation de compétence liée par rapport à l'avis rendu par la Commission de la transparence. Là encore, cet angle d'attaque ne vous retiendra pas. D'une part, l'application d'une grille d'analyse unique peut très bien conduire à des solutions variées – vos délibérés en constituent la meilleure illustration. **Le ministre, en l'état des textes, dispose donc bien d'une marge de manœuvre et peut s'éloigner de l'avis de la HAS.** D'autre part, et en tout état de cause, à supposer même que le ministre eût été en situation de compétence liée, nous aurions peiné à voir en quoi cela aurait constitué un motif d'illégalité.

En troisième lieu, la requérante soutient que le cadre applicable **méconnaît le principe de « lisibilité juridique »** au motif que les laboratoires ne sont pas en mesure de savoir ce qu'est un « comparateur pertinent », ce qui les empêcherait de présenter une argumentation adaptée pour convaincre la commission de la Transparence, puis les ministres. Mais, sans même évoquer le fait que vous n'accueillez qu'avec une grande parcimonie les moyens tirés de l'inintelligibilité de la norme, il nous semble qu'une telle argumentation se heurte au fait que les dispositions déjà évoquées fournissent une définition suffisante du comparateur pertinent, entendu comme « les médicaments, produits, actes ou prestations » susceptibles, au regard des connaissances médicales avérées, d'être utilement comparés à la spécialité.

Le deuxième bloc de contestation se rapporte quant à lui à **la robustesse du raisonnement sous-tendant la décision des ministres**. Il se décompose en deux branches.

En premier lieu, la requête fait grand cas de ce que, pour rendre son avis, la commission de la transparence doit identifier l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, alors que l'article R. 162-37-3 du code de la sécurité sociale prévoit que, pour décider l'inscription sur la liste, le ministre doit apprécier l'ASMR avec « tous les comparateurs pertinents ». Cette disparition de l'adverbe « cliniquement » **nourrit un moyen d'erreur de droit**, consistant à reprocher au ministre d'avoir retenu le même comparateur que la commission de la transparence, alors même que sa grille d'analyse était différente.

A l'évidence, une telle argumentation ne saurait vous retenir. L'on ne voit pas bien en effet sur quelle autre base que clinique une spécialité pourrait être comparée avec une autre pour apprécier de façon relative le service médical rendu, de sorte que **le « cliniquement » doit être envisagé comme une explicitation et non comme une nuance**. A cet égard, le moyen est d'autant plus artificiel qu'une lecture complète de l'article R. 162-37-3 révèle, nous l'évoquions, que celui-ci prévoit la comparaison du médicament « *avec tous les comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales avérées* » – ce qui constitue, bon an mal an, une bonne périphrase de « cliniquement ».

En second lieu, il est reproché aux ministres d'avoir retenu le **traitement standard composite** comme comparateur pertinent.

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.

Précisons à ce stade que la requête ne conteste pas le fait que le traitement standard ait été regardé comme un comparateur pertinent alors même, nous l'évoquions, que le CABLIVI s'ajoute à lui sans s'y substituer. Un tel postulat aurait pourtant pu, un instant de raison, prêter à débat dans la mesure où **une comparaison repose plutôt sur l'idée que les deux termes à mettre en miroir sont alternatifs** ; ceci étant, au moins pour l'inscription sur la liste en sus, nous sommes enclin à admettre une telle approche puisque le recours à la notion de comparateur pertinent vise à apprécier ce qu'apporte en plus la spécialité par rapport aux traitements établis, de sorte que ne paraît pas déterminante l'articulation de celle-ci par rapport à ceux-là.

En tout état de cause, vous n'avez pas ici à vous prononcer sur ce point puisque, dans ses écritures, Sanofi focalise sa critique sur un point qui nous paraît moins délicat. En l'occurrence, son argumentation repart du fait que le traitement composite consiste non seulement en des échanges plasmiques mais aussi en l'administration d'un principe actif, le rituximab. Or, fait-elle voir, des spécialités comprenant ce principe figurent sur la liste en sus. **Elle en déduit que les ministres auraient dû prendre en compte cette seule spécialité comme comparateur pertinent**, et non le traitement composite dans son intégralité, ce qui aurait, par suite, amené les autorités à constater que le CABLIVI pouvait prétendre, par ricochet, à une inscription sur la liste en sus.

Ce moyen doit être écarté. Relevons d'abord que cette argumentation repose à nouveau sur une **inversion de l'ordre du raisonnement**. En effet, le raisonnement fidèle à la lettre comme à l'esprit des textes consiste à identifier le comparateur pertinent de la spécialité avant, ensuite, de regarder si ce comparateur figure ou non sur la liste en sus. Ici, la société fait l'inverse : elle cherche d'abord une spécialité qui est inscrite sur la liste en sus avant, ensuite, de soutenir mordicus que celle-ci doit être regardée comme un comparateur pertinent. Or, un tel raisonnement téléologique se heurte ici à l'âpre réalité des faits. D'une part, le rituximab ne permet pas, en lui-même, de traiter un épisode de PTTa puisqu'il doit nécessairement être associé à d'autres soins, dont il n'est que l'accessoire. D'ailleurs, cette spécialité, utilisée dans ce cadre hors AMM, n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée randomisée permettant d'évaluer son effet propre. D'autre part, et en tout état de cause, s'il est vrai qu'à la date des décisions attaquées, des spécialités comprenant du rituximab figuraient sur la liste en sus, c'était dans d'autres indications que le traitement du PTTa.

Vous pourrez alors en venir au troisième bloc de contestation, qui reproche aux ministres d'avoir également estimé que le **CABLIVI ne présentait pas un intérêt pour la santé publique justifiant son inscription sur la liste en sus**.

Vous avez **deux manières** d'appréhender ce bloc de contestation.

La première consiste à l'écarter comme inopérant. En effet, nous l'avons dit en introduction, le second tempérament permettant une inscription sur la liste malgré un niveau d'ASMR mineur suppose non seulement que la spécialité présente un intérêt de santé publique, **mais aussi qu'il n'existe pas de comparateur pertinent**. Or, si vous nous suivez sur le premier temps de l'analyse, il s'en déduit qu'il faut admettre que le traitement composite était bien un

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.

comparateur pertinent du CABLIVI. Par suite, à supposer même que l'analyse des ministres sur l'intérêt de santé publique s'avère erronée, l'administration aurait forcément pris la même décision⁷ puisque la société ne respectait pas l'autre critère prévu pour ce second tempérament. Vous pourriez en déduire que la contestation de ce motif, en réalité surabondant, est insusceptible de justifier l'annulation.

La seconde voie consisterait à écarter au fond **les moyens soulevés en en réservant l'opérance**. L'effort ne serait pas considérable dans la mesure où il nous paraît clair qu'aucune des deux branches de l'argumentation n'est susceptible de prospérer. D'une part, contrairement à ce qui est soutenu, les ministres ne sont pas sentis liés, à tort, par l'avis de la commission de la transparence, sans qu'ait d'incidence le fait qu'ils en aient épousé la conclusion. D'autre part, l'erreur manifeste d'appréciation n'est pas davantage constituée. Certes, il faut admettre avec la requérante que l'avantage comparatif de sa spécialité par rapport au placebo a sûrement été atténué par la circonstance que, dans les études conduites, les patients du bras placebo qui voyaient leur situation s'aggraver recevait du CABLIVI – leur survie passant, et c'est heureux, avant la robustesse méthodologique des travaux. Il n'en demeure pas moins que les éléments figurant du dossier révélaient que la spécialité litigieuse offrait des performances modestes au regard du critère principal d'évaluation de son efficacité – à savoir la réduction du délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes⁸ – tandis que ses effets positifs sur les autres critères cliniquement significatifs (souffrance viscérale, létalité) n'étaient, eux, pas établis. Dans ces conditions, et alors que le besoin était déjà partiellement couvert par le traitement composite, les ministres ont pu en déduire, à la suite de l'avis de la commission de la transparence – d'ailleurs adopté, sur ce point, à l'unanimité sauf une abstention – qu'en l'état des données disponibles, l'impact de cette spécialité sur la qualité de vie n'était pas documenté tandis que son impact sur l'organisation des soins apparaissait insuffisant.

Ces deux voies étant posées, la première nous paraît être juridiquement la plus rigoureuse. Elle présente en outre **l'avantage de ne pas préempter à votre niveau cette question de l'intérêt de santé publique**, dans un contexte où les connaissances sur le traitement de cette maladie évoluent rapidement, à la faveur de nouvelles études. C'est pourquoi, en définitive, nous vous invitons à la privilégier.

PCMNC au rejet de la requête.

⁷ V. pour cette grille d'analyse en cas de pluralité de motifs : CE, Assemblée, 19-05-2004, *Consorts Bourbon*, n° 236470, A

⁸ Ce d'autant plus que ces résultats ne tenaient pas compte des patients du bras placebo ayant reçu en ouvert la spécialité

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.

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.