

N°s 456303, 459188, 459191
Société Ethypharm

1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies

Séance du 18 mai 2022
Lecture du 13 juin 2022

CONCLUSIONS

M. Arnaud SKZRYERBAK, Rapporteur public

Vos chambres réunies ont une nouvelle fois à connaître du baclofène. Pour mémoire, le baclofène est une substance active employée à l'origine dans le traitement des contractures musculaires involontaires. C'est pour cette indication que deux spécialités contenant cette molécule avaient été autorisées, le « Lioresal » de Novartis et son générique, le « Baclofène Zentiva » de la société Zentiva. Mais, à compter de 2011, le baclofène a été utilisé en dehors de son autorisation de mise sur le marché pour traiter la dépendance à l'alcool, ce qui a conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à encadrer ces pratiques par une recommandation temporaire d'utilisation.

Comme leur nom l'indique, les RTU sont temporaires. Un protocole de suivi des patients doit permettre d'en mesurer les effets. S'ils sont jugés concluants, la spécialité couverte par la RTU a vocation à être autorisée pour les indications ou les conditions d'utilisation prévues par la RTU. Pour le baclofène, les choses se sont présentées différemment car les titulaires des spécialités Lioresal et Baclofène Zentiva se satisfaisaient de la RTU. Dans ce contexte, un autre laboratoire, la société Ethypharm, a développé sa propre spécialité à base de baclofène en visant uniquement l'indication de traitement de la dépendance à l'alcool. Ce médicament, dénommé Baclocur, a reçu une autorisation de mise sur le marché et l'ANSM a décidé de mettre fin à la RTU dès que sa commercialisation serait effective.

Vous avez d'abord eu à connaître de recours introduits par des patients critiquant la posologie retenue pour l'utilisation du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool¹. A cette première série de contentieux a succédé une bataille entre laboratoires. La société Zentiva vous a demandé d'annuler la décision de mettre fin à la RTU du baclofène. Vous avez rejeté son recours l'an dernier² mais la société avait déjà revu sa stratégie : en effet, elle a sollicité et obtenu le 27 novembre 2020 la modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité « Baclofène Zentiva » pour ajouter comme nouvelle indication thérapeutique le traitement de la dépendance à l'alcool. Puis, deux arrêtés du 1er juillet 2021

¹ CE, 23 mai 2018, Mme S... , n° 417607, B - Rec. T. pp. 857- 915 ; CE, 8 juillet 2019, Mme S... et autres , n° 422582, B ; CE, 8 juillet 2019, Mme S... et autres , n° 426486

² CE, 28 mai 2021, SOCIÉTÉ ZENTIVA FRANCE , n° 441145, B

ont modifié la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour étendre la prise en charge du « Baclofène Zentiva » à sa nouvelle indication.

La société Ethypharm s'est sentie doublement trahie. D'une part, parce que, sous les encouragements de l'ANSM, elle a investi dans les études nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité à base de baclofène spécifiquement dédiée à la lutte contre la dépendance à l'alcool. Or, elle voit surgir avec la société Zentiva un concurrent inattendu, qui n'avait pas souhaité faire cet effort et qui, selon elle, a obtenu l'extension des indications de son AMM en pillant les études menées pour le Baclocur. D'autre part, le service médical rendu du baclofène a été classé comme faible s'agissant du traitement de la dépendance à l'alcool, de sorte que la spécialité Baclocur n'est remboursée qu'à hauteur de 15 % contre 30 % pour la spécialité « Baclofène Zentiva » car, en présence d'indications thérapeutiques multiples, c'est le service médical rendu le plus élevé qui a été retenu.

La société Ethypharm, titulaire de l'AMM du Baclocur, et la société Laboratoires Ethypharm, qui exploite la spécialité, vous demandent d'annuler les arrêtés relatifs à l'inscription du Baclofène Zentiva sur les listes « ville » et « collectivités », par une requête enregistrée sous le numéro 456303. Elles ont en outre saisi le tribunal administratif de Paris de deux requêtes dirigées contre la décision modifiant l'autorisation de mise sur le marché du Baclofène Zentiva et contre le refus de l'ANSM d'abroger cette décision. Le tribunal vous les a renvoyées et elles portent les numéros 459188 et 459191. Vous pourrez reconnaître le lien de connexité entre ces affaires et admettre votre compétence pour les trois requêtes.

Précisons que les actes attaqués ont fait l'objet de demande de suspension qui ont été rejetées par votre juge des référés et par celui du tribunal administratif de Paris.

Nous commencerons par examiner l'autorisation de mise sur le marché, comme le commande la chronologie.

Les défendeurs soutiennent que la société Ethypharm serait tardive s'agissant du recours contre l'autorisation elle-même. C'est pour se prémunir d'une éventuelle tardiveté que la société a demandé l'abrogation de cette autorisation et contesté par une seconde requête le refus qui lui a été opposé. Mais il nous semble que sa première requête est bien recevable.

La décision du 27 novembre 2020 modifiant l'AMM du Baclofène Zentiva a été notifiée à la société Zentiva mais elle n'a fait l'objet d'aucune publicité à l'égard des tiers. Les défendeurs se placent sur le terrain de la connaissance acquise en relevant que la société Ethypharm a été informée de l'existence de cette décision au cours d'une audience qui s'est tenue le 27 janvier 2021 au tribunal administratif de Cergy-Pontoise sur le recours introduit par des patients contre l'AMM du Baclocur. Les défendeurs en déduisent que le délai de recours avait déjà expiré lorsque la société Ethypharm a introduit le 28 avril 2021 un recours gracieux contre la décision modifiant l'AMM du Baclofène Zentiva.

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.

Ils invoquent une décision Défi France de 2008³ qui juge que le requérant qui produit un acte dans le cadre d'une instance contentieuse est réputé en avoir eu connaissance. Mais cette décision confirme qu'il ne suffit pas que le requérant sache que l'acte existe, il faut qu'il l'ait eu en main. C'est pourquoi votre jurisprudence écarte la connaissance acquise lorsque l'acte est simplement mentionné au cours d'une instance contentieuse, voyez vos décisions Association pour la protection du site de Mégève de 1981⁴ et Association des propriétaires de la cité Jandelle de 1996⁵, toutes deux aux tables sur ce point.

Il est vrai que vous vous en tenez parfois à la seule connaissance de l'existence de la décision. Ainsi, en application de ce que l'on appelle parfois la « théorie de l'information indirecte » vous admettez que la connaissance d'un acte qui implique nécessairement l'existence d'une décision antérieure fait courir, à l'encontre de cette décision, le délai de recours contentieux⁶. Mais nous ne sommes pas dans un tel cas de figure ici. En outre, vous avez précisé dans une décision P... de 2008⁷, aux tables sur ce point, que le délai est prorogé lorsque le tiers forme auprès de l'administration une demande de communication de la décision dont il a une connaissance indirecte. Or, la société Ethypharm a demandé communication de la décision attaquée le 2 mars 2021, moins de deux mois après l'audience devant le tribunal administratif de Cergy-Pontoise.

Vous écarterez donc les fins de non-recevoir et vous en viendrez au fond.

Les requérantes reprochent pour l'essentiel à l'ANSM d'avoir pris sa décision au regard d'un dossier incomplet et comportant des données protégées.

Il vous faut d'abord clarifier les exigences pesant sur la composition du dossier de demande, l'enjeu étant de savoir si la société Zentiva aurait dû mener des essais précliniques ou cliniques sur sa spécialité pour la nouvelle indication thérapeutique sollicitée.

En effet, en vertu de l'article R. 5121-25 du code de la santé publique, le dossier qui doit être joint à une demande d'autorisation de mise sur le marché comprend notamment les « résultats des essais précliniques et des essais cliniques ». Les articles suivants du code envisage différentes hypothèses dans lesquelles le demandeur peut être dispensé, en tout ou partie, des essais précliniques ou cliniques. Outre les cas bien connus du médicament générique et de son cousin le médicament hybride, on peut citer, à l'article R. 5121-26, les spécialités dont la substance active est d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans en France et en Europe, pour lesquelles les demandeurs peuvent se contenter de produire une « documentation bibliographique appropriée ».

L'ANSM a d'abord regardé la demande de la société Zentiva comme étant fondée sur l'usage médical bien établi du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Il semble cependant que la condition tenant à une ancienneté minimale de dix ans ait posé une

³ CE, 11 avril 2008, Société Défi France, n° 307085, aux tables

⁴ CE, 2 octobre 1981, Association pour la protection du site de Mégève, T. p.864

⁵ CE, 25 septembre 1996, Association des propriétaires de la cité Jandelle, T. p.1077 ;

⁶ Y compris pour l'intéressé : 27 juillet 2009, B..., n° 306245, aux tables

⁷ CE, 7 août 2008, M. P..., n° 288408, T. p. 848.

difficulté. Pour la surmonter, la société Zentiva a fait valoir qu'elle ne demandait pas une nouvelle autorisation de mise sur le marché mais une simple modification d'une autorisation existante, pour laquelle les exigences seraient, selon elles, moindres.

L'article R. 5121-41-1 du code de la santé publique dispose que les modifications d'une autorisation de mise sur le marché sont présentées et instruites dans les conditions fixées par le règlement de la Commission du 24 novembre 2008⁸ concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché. Aucune autre précision n'est donnée en droit interne.

Le règlement 24 novembre 2008 qualifie l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique de « modification majeure de type II », ce qui emporte la nécessité d'une autorisation préalable. Il indique que la demande doit comporter les documents énumérés à l'annexe IV mais celle-ci renvoie pour l'essentiel aux lignes directrices que l'article 4 du règlement charge la Commission européenne d'établir. Or, ces lignes directrices sont d'une admirable sobriété. Elles indiquent simplement que le demandeur doit fournir « les données à l'appui de la ou des modifications proposées ».

Nous en comprenons que les données fournies doivent être appropriées à la nature de la modification proposée. S'agissant de l'ajout d'une indication thérapeutique, le demandeur devra donc fournir des données démontrant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la spécialité dans la nouvelle indication. Cette démonstration est en principe apportée par des essais cliniques propres à la spécialité. Mais, comme on l'a dit, les textes relatifs à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché permettent au demandeur, sous certaines conditions, de se dispenser de tels essais et de fonder sa demande sur la littérature scientifique déjà publiée.

Nous ne voyons pas ce qui ferait obstacle à ce qu'il en aille de même lorsque le laboratoire ne demande pas une nouvelle autorisation mais la modification d'une autorisation existante. En effet, les critères d'examen de la demande sont les mêmes dans les deux cas : il s'agit, comme on l'a dit, de la sécurité et l'efficacité de la spécialité dans l'indication considérée. Il doit donc être possible de démontrer que ces critères sont remplis en recourant aux mêmes méthodes. Les dispositions relatives aux modifications d'AMM n'envisagent pas de dispense d'essais cliniques mais elles n'y font pas obstacle non plus puisqu'elles se bornent à exiger la production des données appropriées. Ajoutons que la réglementation communautaire du médicament est marquée par la préoccupation de limiter autant que possible les essais cliniques, en particulier lorsqu'ils sont redondants, et cela doit valoir aussi pour les modifications d'AMM.

Il nous semble donc possible de demander l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique sans produire de nouveaux essais cliniques mais ce doit être sous les mêmes conditions que celles prévues pour une demande de nouvelle autorisation. Ces conditions

⁸ Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaire

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.

permettent en particulier de garantir que la sécurité et l'efficacité de la spécialité sont établies malgré l'absence de réalisation d'essais cliniques par le demandeur. Il ne nous paraît pas possible au demandeur de s'en exonérer au seul motif que les textes ne les réitèrent pas pour les modifications d'AMM. En outre, se montrer moins exigeant dans l'hypothèse d'une demande de modification reviendrait à encourager une forme de détournement de procédure. On ne saurait admettre, par exemple, une modification fondée sur l'observation de l'utilisation de la substance active au cours des cinq dernières années là où les textes ne reconnaissent un usage médical bien établi qu'au bout de dix ans seulement.

Le cadre étant fixé, nous pouvons maintenant examiner le dossier produit à l'appui de la modification sollicitée par la société Zentiva. Ce dossier comprend notamment, outre les données recueillies dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation, trois études précliniques chez le rat, cinq études pharmacocinétiques, quatorze études cliniques et quatre méta-analyses récentes, méta-analyses sur lesquelles on reviendra.

Les sociétés Ethypharm soutiennent que l'ANSM a commis une erreur de droit en accordant la modification sollicitée alors que la société Zentiva n'a produit aucune étude clinique propre à sa spécialité. Mais, si vous nous avez suivi sur le cadre que nous avons tracé, la demande pouvait être appuyée par des études cliniques réalisées pour d'autres spécialités, comme on le fait en matière de génériques. Et la requérante ne peut utilement invoquer les termes des lignes directrices portant sur l'ajout d'une indication thérapeutique sur la base d'un usage bien établi. Outre que ces lignes directrices concernent une procédure qui n'a pas été mise en œuvre ici, leur seul objet est de préciser les conditions dans lesquelles une protection particulière est octroyée aux études produites à l'appui de la demande de nouvelle indication.

Les sociétés Ethypharm reprochent ensuite à l'ANSM de s'être fondée sur deux études de pharmacocinétique menées pour le Baclocur, l'une portant sur les patients présentant une insuffisance hépatique, l'autre relative aux patients âgés. Elles soutiennent que les résultats de ces études ne pouvaient être transposés au « Baclofène Zentiva » sans que soient menées des études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence entre les deux spécialités.

Les études de biodisponibilité sont exigées par l'article R. 5121-28 du code de la santé publique pour qu'un médicament générique puisse se prévaloir des études cliniques relatives à la spécialité de référence. Les défenseurs relèvent que le Baclofène Zentiva n'a pas été positionné comme un générique du Baclocur et qu'il est déjà le générique du Lioresal, avec lequel sa bioéquivalence a été démontrée. Il nous semble néanmoins qu'un laboratoire ne peut se prévaloir des études cliniques relatives à d'autres spécialités que la sienne qu'à la condition que ces études puissent être regardées comme pertinentes pour sa propre spécialité, ce qui passe en principe par des études de biodisponibilité. Cette exigence applicable à une demande de nouvelle autorisation doit aussi s'imposer à une demande de modification, conformément au cadre d'analyse que nous vous avons proposé d'adopter.

Reste que les deux études de pharmacocinétique pointées par les sociétés Ethypharm ne figurent pas dans le dossier de la demande de la société Zentiva. Les sociétés Ethypharm ont simplement relevé que le résumé des caractéristiques du produit du Baclofène Zentiva

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.

comportait les mêmes mentions que celui du Baclocur s'agissant de la posologie pour les insuffisants hépatiques et pour les personnes âgées et elles en ont déduit que ses deux études de pharmacocinétiques avaient été utilisées, ce qui est contesté en défense. Pour ce qui concerne la composition du dossier en tout cas, le grief ne tient pas. Vous pourrez rejeter le moyen tiré de ce qu'en se fondant sur les études pharmacocinétiques relatives au Baclocur sans disposer d'études de biodisponibilité, le directeur général de l'ANSM se serait prononcé au vu d'un dossier incomplet.

Vous en viendrez alors à la question centrale de ce dossier qui est celle de savoir si la décision attaquée méconnaît la protection administrative dont bénéficient les données produites par la société Ethypharm à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché du Baclocur.

En vertu de l'article 10 de la directive de 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, qui est transposé à l'article R. 5121-28 du code de la santé publique, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché se voit reconnaître une exclusivité sur l'utilisation des résultats des essais précliniques et cliniques réalisés afin d'obtenir l'autorisation. Pendant la période d'exclusivité, qui dure en principe huit ans, et sauf consentement du titulaire de l'exclusivité, un laboratoire concurrent ne peut demander une autorisation de mise sur le marché en se fondant sur les données protégées, quand bien même celles-ci auraient été publiées. Il doit donc mener ses propres essais précliniques et cliniques. Ce n'est qu'à l'expiration du délai de huit ans qu'il peut être dispensé de présenter un dossier complet.

La protection administrative des données concilie ainsi la nécessaire rémunération des investissements consentis par un laboratoire pour développer un nouveau médicament et la limitation des essais cliniques inutiles. Elle est entièrement distincte de la question du brevet, puisqu'elle peut exister sans lui et puisqu'elle ne porte pas sur la commercialisation du médicament mais sur le contenu du dossier à soumettre pour obtenir une AMM, et c'est pourquoi on qualifie cette protection d'« administrative ». Elle est intrinsèquement liée à la possibilité reconnue aux laboratoires de démontrer la sécurité et l'efficacité de leur spécialité par référence à une spécialité déjà autorisée.

La société Zentiva relève que l'article R. 5121-28 du code de la santé publique régit la demande d'autorisation d'une spécialité générique et elle en déduit que la protection qu'il prévoit n'avait pas vocation à s'appliquer en l'espèce dès lors que la demande ne visait pas à obtenir une AMM générique.

Nous ne sommes pas de cet avis. L'objectif poursuivi par le législateur européen serait méconnu si les laboratoires pouvaient s'affranchir de l'exclusivité des données sous prétexte qu'ils ne demandent pas une nouvelle autorisation mais sa modification⁹. Dès lors qu'un

⁹ L'article 6 de la directive 2001/83 indique ainsi que toute modification ou extension doit soit faire l'objet d'une nouvelle autorisation soit être incluse dans l'autorisation initiale, ce qui pourraient suggérer que le laboratoire a un choix. Les lignes directrices sur la mise en œuvre du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre n'envisage ce choix que pour les extensions, par pour les modifications.

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.

laboratoire entend démontrer la sécurité et l'efficacité de sa spécialité par référence à une autre spécialité, la protection administrative des données doit s'appliquer. Nous relevons d'ailleurs que l'ANSM ne le conteste pas et qu'elle a entendu respecter cette protection en l'espèce.

La société Zentiva soutient cependant que la protection administrative dont bénéficient les données du Baclocur n'est pas de huit ans mais d'un an. Pour apprécier le bien-fondé de cette affirmation, il faut vous dire un mot de la manière dont la protection joue en cas d'extension de gammes. On entend par extension de gamme un nouveau dosage, une nouvelle indication ou encore un nouveau mode d'administration. La question s'est posée de savoir si chaque « extension de gamme » bénéficiait d'une période d'exclusivité propre, avec en arrière-plan le risque que des laboratoires cherchent à repousser indéfiniment l'arrivée de génériques. Dans la lignée de la jurisprudence de la Cour de justice, l'article 6 de la directive 2001/83¹⁰ répond par la négative en prévoyant que toutes les modifications et extensions doivent être considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale pour l'application des règles relatives aux génériques et aux autres médicaments essentiellement similaire. Autrement dit, passé un délai de huit ans après la délivrance d'une AMM, les génériques peuvent se référer non seulement aux données de l'autorisation initiale mais également aux données supplémentaires fournies à l'occasion des demandes d'extension de gamme.

Afin d'encourager l'innovation, une protection a néanmoins été accordée à certaines extensions de gamme. Le paragraphe 5 de l'article 10 de la directive¹¹ reconnaît ainsi une année d'exclusivité en cas de demande concernant une nouvelle indication pour une substance bien établie, à la condition que des études non cliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication.

La société Zentiva soutient que c'est cette protection d'un an qui était applicable pour le Baclocur en relevant que la demande concernait une nouvelle indication, le traitement de la dépendance à l'alcool, pour une substance bien établie, le baclofène.

On peut hésiter à la suivre car en l'espèce la demande de nouvelle indication est portée par un laboratoire différent de celui qui est titulaire de l'autorisation pour l'indication d'origine. Or, le paragraphe 5 de l'article 10 a été conçu avant tout comme un tempérament au principe de l'AMM globale en concédant une protection supplémentaire par rapport à la protection de huit ans¹², qui est d'ailleurs rappelée par un « outre les dispositions énoncées au paragraphe 1 ».

D'un autre côté, cette protection d'un an n'est pas une prolongation de la protection initiale. Elle couvre uniquement sur les données relatives à la nouvelle indication. Il n'y aurait

¹⁰ Tel que modifié par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹¹ Transposé à l'article R. 5121-41-5-1 du code de la santé publique

¹² Etant précisé que cette protection supplémentaire ne porte que sur les données liées à la nouvelle indication, elle n'a pas pour objet de prolonger la protection des données relatives à l'indication initiale.

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.

donc pas de difficulté à ce qu'elle s'applique aussi quand la nouvelle indication est portée par un nouveau laboratoire et, pris à la lettre, le texte ne s'y oppose pas.

Il nous semble néanmoins que l'on s'écarterait de son objet, qui est de régir les modifications ou les extensions d'une AMM existante. Lorsque, comme c'est le cas pour le Baclocur, la spécialité fait l'objet d'une nouvelle autorisation selon la procédure de droit commun de l'article 8 de la directive de 2001, le paragraphe 5 de l'article 10 n'a pas vocation à s'appliquer.

Les données de l'AMM du Baclocur bénéficiaient donc d'une protection d'une durée de huit ans. Reste à savoir si, comme le soutient la requérante, cette protection a été méconnue.

On retrouve d'abord les deux études pharmacocinétiques que nous avons déjà mentionnées. La société Zentiva ne s'en est pas prévalu puisqu'elle ne figuraient pas au dossier joint à sa demande. C'est à l'ANSM qu'il est reproché d'en avoir fait usage et d'avoir ainsi comblé les insuffisances du dossier.

La protection administrative des données d'une AMM s'impose en premier lieu aux laboratoires. On est porté à considérer que, pour ne pas rester vaine, elle doit lier aussi l'autorité administrative, qui est d'ailleurs chargée de veiller à son respect. Pour autant, on ne saurait demander à cette autorité de faire abstraction de ce qu'elle sait déjà à propos d'une substance active.

En l'espèce, les connaissances dont disposait l'ANSM sur l'utilisation du baclofène par des patients âgés ou présentant une insuffisance hépatique ne se limitaient pas aux études réalisées par Ethypharm. Sur un point, il est vrai, le nouveau résumé des caractéristiques du produit reprend directement le résultat de l'une des études. Il s'agit du passage indiquant que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère l'exposition systémique moyenne du baclofène est augmentée jusqu'à 40%, ce qui conduit à recommander une réduction de dose.

Mais un passage identique figure dans le résumé des caractéristiques du produit du Baclocur, qui ne fait pas en tant que tel l'objet d'une protection. L'ANSM était fondée à harmoniser les deux RCP et ce faisant elle n'a pas méconnu la protection administrative des données de l'AMM du Baclocur. Elle n'a pas non plus, en tout état de cause, violé le secret des affaires.

Viennent ensuite les deux principales études menées par Ethypharm pour le développement du Baclocur, à savoir les études Alpadir et Bacloville. La société Zentiva les avaient référencées dans le dossier de sa demande mais l'ANSM les a écartées au motif qu'elles étaient protégées. Dont acte.

Mais la requérante fait valoir que l'ANSM en a tenu compte indirectement en se fondant sur les méta-analyses figurant au dossier. Une méta-analyse est une revue systématique de la littérature scientifique portant sur une question donnée, avec un accent sur

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 synthèse quantitative des résultats. En matière de médicament, il s'agit de prendre en compte tous les essais ayant inclus des patients similaires pour des traitements similaires, avec les mêmes critères de jugement. Les données disponibles sont agrégées avant d'être réanalysées dans leur ensemble. La méta-analyse peut aboutir à une conclusion ou mettre en lumière un effet indésirable là où chaque étude prise isolément ne le permettait pas, en raison d'un échantillon de patients plus étroit.

Interrogée par la requérante, l'Agence européenne du médicament a indiqué que la soumission de méta-analyses dont une partie des données est protégée pour soutenir une autorisation de mise sur le marché conduirait à un contournement des règles d'exclusivité des données.

Nous serions, pour notre part, moins affirmatifs. Comme l'indique l'ANSM, une méta-analyse produit des résultats originaux. Le risque de contournement pointé par l'EMA n'existe que si les données protégées ont une influence si déterminante dans l'obtention des résultats de la méta-analyse que ces derniers ne peuvent être regardés comme originaux.

En l'espèce, les méta-analyses ont chacune porté sur une douzaine d'études. Même si les études Alpadir et Bacloville représentent une proportion importante du total des patients couverts, de 27 à 42 % selon les cas, nous n'irions pas jusqu'à dire qu'elles n'apportaient pas de résultats nouveaux par rapport à ces deux études.

De plus, il résulte du rapport d'évaluation de la demande présentée par la société Zentiva que les méta-analyses ont été jugées contradictoires par l'ANSM, qui s'est essentiellement fondée non pas sur les études cliniques versées mais sur les données de la RTU et sur les conclusions de la commission ad hoc que l'agence avait chargée en 2018 d'évaluer l'utilisation du baclofène dans le traitement des patients alcoolodépendants. Vous pourriez néanmoins hésiter à vous engager dans une forme de neutralisation de la méconnaissance de la protection administrative des données s'il devait en résulter que le laboratoire a bénéficié indûment d'une dispense d'avoir à présenter ses propres études cliniques.

Au total, la protection administrative des données de l'AMM du Baclocur ne nous paraît pas avoir été méconnue. Vous écarterez également le moyen tiré de ce que la procédure est irrégulière faute pour l'ANSM d'avoir vérifié si les données versées étaient protégées, puisqu'elle s'en est bien assurée, ainsi que, en tout état de cause le moyen tiré de l'atteinte à la confiance légitime.

Vous écarterez enfin le moyen tiré de ce que le directeur général de l'ANSM aurait commis une erreur manifeste d'appréciation en modifiant l'autorisation de mise sur le marché du Baclofène Zentiva.

Vous rejetterez alors les requêtes dirigées contre cette modification et contre le refus de l'abroger et vous en viendrez à l'inscription sur les listes des spécialités prises en charge par l'assurance maladie.

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.

Deux premiers moyens visent la régularité de la procédure devant la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé.

Il est d'abord reproché un défaut d'impartialité à l'un des experts extérieurs auxquels la commission a fait appel. L'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale prévoit que les membres de la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé et les personnes qui lui apportent leur concours ne peuvent traiter une question dans laquelle ils auraient un intérêt direct ou indirect. Cet article s'applique donc aux experts extérieurs, voyez par exemple votre décision Fédération des centres de mémoire de 2019¹³. L'expert en cause est intervenu dans une réunion pour le compte du laboratoire Lundbeck, qui commercialise une spécialité à base de nalmefène indiquée dans le traitement de l'alcoolodépendance. Mais cette spécialité est indiquée en première intention, là où les spécialités à base de baclofène ne le sont qu'en seconde intention, et elle n'a donc pas été retenue comme comparateur pertinent du Baclofène Zentiva. De plus, le lien est ancien, puisque la réunion en cause remontait à plus de cinq ans, et faible, puisqu'il s'agit d'une intervention unique rémunérée 400 euros. Au total, l'expert n'était pas en situation de conflit d'intérêts.

L'autre moyen de procédure porte sur la comptabilisation des votes de la commission de la transparence. Ce moyen prend appui sur le verbatim de la réunion au cours de laquelle il y a eu une hésitation sur le décompte d'une voix. Mais les résultats ne sont pas réellement contestés et si les requérantes critiquent plus spécifiquement le vote sur l'amélioration du service médical rendu, il a été acquis à une large majorité et en faveur de l'absence d'ASMR. On ne voit donc pas de quoi les requérantes se plaignent.

Les requérantes vous invitent ensuite à annuler les arrêtés attaqués par voie de conséquence de l'annulation de l'autorisation de mise sur le marché mais si vous nous avez suivi vous n'en ferez rien. De même, vous rejetterez l'exception d'illégalité de l'AMM, qui est recevable dès lors que l'AMM n'est pas définitive¹⁴ mais qui n'est pas fondée pour les raisons que nous vous avons exposées.

Les moyens suivants portent sur la différence de niveau de remboursement entre le Baclofène Zentiva et le Baclocur.

Pour mémoire, l'article R. 160-5 du code de la sécurité sociale charge le conseil de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie de fixer la participation de l'assuré par catégories de frais de santé, dans le respect de certaines fourchettes. Le 6° de l'article prévoit ainsi que la participation est de 70 à 75 % pour les médicaments dont le service médical rendu a été classé comme modéré tandis que le 14° la situe entre 80 à 90 % pour les médicaments dont le service médical rendu est faible. Le conseil de l'UNCAM a fixé ces participations respectivement à 70 % et 85 %, ce qui donne donc des taux de remboursement de 30 % et de 15 % selon que le médicament présente un SMR modéré ou faible. Il appartient au directeur général de l'UNCAM d'assigner à chaque spécialité son taux de remboursement¹⁵.

¹³ CE, 16 décembre 2019, Fédération des centres de mémoire, n° 422672, aux tables

¹⁴ CE, 30 décembre 2003, Laboratoires Serono France, n° 243954

¹⁵ Article R. 163-10-1 du code de la sécurité sociale

Un médicament peut avoir plusieurs indications thérapeutiques. Or, le service médical rendu s'apprécie indication par indication. Une décision de section société Servier Monde de 2003¹⁶ juge qu'il faut appliquer un taux de remboursement unique correspondant à l'indication dont le SMR est le plus élevé, pour autant que cette indication ne soit pas marginale dans le volume des prescriptions. Depuis lors, les textes ont été précisés s'agissant des médicaments comportant une indication à SMR faible¹⁷. Il résulte du 14° de l'article R. 160-5 du code de la sécurité sociale que le taux de remboursement de 15 % n'est applicable à un médicament que s'il a été classé comme faible « dans toutes les indications thérapeutiques ».

C'est ce qui explique que le taux de remboursement du Baclofène Zentiva soit de 30 % quand celui du Baclocur n'est que de 15 %.

Les sociétés Ethypharm critiquent ce taux de remboursement de 30 % à la fois sous l'angle de l'erreur manifeste d'appréciation et sous celui de la rupture d'égalité et de la distorsion de concurrence. Mais elles ne peuvent utilement exciper de l'illégalité de ce taux à l'encontre des décisions relatives à l'inscription du Baclofène Zentiva sur les listes des spécialités prises en charge par l'assurance maladie.

En revanche, la différence de niveau de remboursement entre les spécialités Baclocur et Baclofène Zentiva est susceptible de rejaillir indirectement sur la légalité de l'inscription de la seconde sur la liste « ville ».

Les requérantes invoquent en effet la méconnaissance de l'article R. 163-5 du code de la sécurité sociale, qui énumère les motifs faisant obstacle à l'inscription sur les listes. Contrairement à ce qui est soutenu, il n'y a pas de difficulté s'agissant du 3° du I, sur le risque de hausse de consommation ou de dépenses injustifiées, ni pour le 4°, sur le caractère injustifié du prix proposé, qui est le prix actuel, inférieur à celui du Baclocur. En outre, si le II de l'article R. 163-5 permet aux ministres de refuser l'inscription de spécialité qui ont fait l'objet d'une publicité au public, il s'agit d'une simple faculté et la publicité reprochée à la société Zentiva consiste seulement à avoir mis en ligne sur son site Internet des contenus relatifs à l'utilisation du Baclofène Zentiva dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool. Ces contenus avaient été retirés à la date des décisions attaquées.

On peut s'interroger en revanche sur le 2° de l'article R. 163-5 qui fait obstacle à l'inscription d'un médicament qui n'apporte ni amélioration du service médical rendu ni économie dans le coût du traitement médicamenteux. Ces dispositions ne sont pas applicables à l'inscription sur la liste « collectivités », comme vous l'avez jugé dans une décision Syndicat Les entreprises du médicaments de 2021¹⁸. S'il y a un problème, il ne concerne donc que la liste « ville ».

¹⁶ CE, Section, 19 juin 2003, Société Servier Monde, n° 240194, A

¹⁷ Décret n° 2010-6 du 5 janvier 2010 relatif à la participation de l'assuré prévue à l'article L. 322-2 du code de la sécurité sociale

¹⁸ CE, 29 décembre 2021, Syndicat les entreprises du médicaments, n° 450193, 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.

Le Baclofène Zentiva n'apporte aucune amélioration du service médical rendu. Il ne peut donc être inscrit qu'à la condition d'apporter une économie pour l'assurance maladie. A première vue, l'affaire est entendue car la boîte de Baclofène Zentiva 10mg coûte 2,48 euros quand celle Baclocur 10mg en vaut 4,57 euros.

Les sociétés Ethypharm font cependant valoir qu'il y a lieu de tenir compte de la différence de taux de prise en charge par l'assurance maladie. Votre jurisprudence ne s'est jamais prononcée sur cette question. Elle s'est toujours bornée à mentionner le prix de la spécialité sans autre précision. Ainsi une décision récente Société Centre spécialités pharmaceutiques¹⁹ juge qu'un refus doit être opposé à la demande d'inscription d'un médicament qui n'apporte aucune amélioration du service médical rendu *« lorsqu'il ne permet pas à l'assurance maladie, eu égard au prix fixé pour cette spécialité, de réaliser une économie dans le coût du traitement médicamenteux par rapport à celui d'une spécialité déjà inscrite sur la liste »*.

Mais il n'y a rien d'étonnant à ce que vous n'ayez jusqu'ici comparé que le prix des médicaments et non leur taux de remboursement. Dès lors que la nouvelle spécialité n'apporte aucune amélioration du service médical rendu, elle n'est en principe pas susceptible d'être mieux remboursée que les spécialités existantes. Ce n'est que dans l'hypothèse particulière où la nouvelle spécialité a d'autres indications avec un meilleur SMR qu'il peut y avoir une différence de taux de remboursement.

Cette différence nous paraît devoir être prise en compte pour l'application du 2° de l'article R. 163-5 du code de la sécurité sociale. Le coût du traitement médicamenteux dont il est question est celui pour l'assurance maladie, comme vous l'avez indiqué dans votre décision Société Centre de spécialités pharmaceutiques. Et les modalités de remboursement sont connues dès le stade de l'inscription sur les listes puisqu'elles découlent du niveau de service médical rendu retenu par la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé.

Compte tenu de leur taux de remboursement, les boîtes de 10mg coûtent 74,4 centimes d'euros pour le Baclofène Zentiva et 68,55 centimes d'euros pour le Baclocur. Même sans tenir compte de l'honoraire de dispensation, le Baclocur est moins cher.

Le ministre fait valoir que, quitte à s'éloigner du seul prix, il faudrait retenir les taux de remboursement réellement constatés compte tenu des différentes exonérations de participation des assurés. Mais cette information n'est normalement pas disponible au stade de l'inscription sur les listes. C'est pourquoi les chiffres donnés par le ministre pour le Baclofène Zentiva concernent son indication initiale, ce qui les rend sans pertinence pour l'indication qui nous intéresse.

Le Baclofène Zentiva n'apporte donc aucune économie dans le coût du traitement de la dépendance à l'alcool. Une dernière hésitation pourrait venir de ce que l'article R. 163-5

¹⁹ CE, 6 juillet 2021, Société Centre spécialités pharmaceutiques, n° 440246, 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.

précise que son 2° n'est pas applicable aux spécialités génériques au sens du 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique mais, dans l'indication qui nous intéresse, le Baclofène Zentiva ne répond pas aux critères prévus par ces dispositions. Vis-à-vis du Lioresal, qui est sa spécialité de référence pour le traitement des contractures musculaires, il manque l'identité d'indications²⁰. Vis-à-vis du Baclocur, le Baclofène Zentiva n'a pas démontré sa bioéquivalence par des études de biodisponibilité appropriées

Dans ces conditions, la modification de la liste « ville » pour inclure la nouvelle indication du Baclofène Zentiva est illégale.

Un dernier moyen porte spécifiquement sur la liste « collectivités ». Il est reproché au ministre d'avoir commis une erreur de droit en n'estimant pas le coût de la prise en charge du Baclofène Zentiva mais aucun texte ni aucun principe n'est invoqué à l'appui de cette erreur de droit.

PCMNC

Dans l'affaire 456303 à l'annulation de l'arrêté du 1^{er} juillet 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux en tant qu'il concerne le Baclofène Zentiva, au rejet du surplus des conclusions à fin d'annulation, 3 000 euros à la charge de l'Etat au titre de l'article L. 761-1 du CJA, rejet des conclusions présentées par la société Zentiva à ce titre

Dans les affaires 459188 et 459191, rejet de la requête, 3 000 euros à la charge des socits Ethypharm à verser à la société Zentiva au titre de l'article L. 761-1 du CJA

²⁰ Pour l'indication de traitement de la dépendance à l'alcool, le Baclofène Zentiva n'est qu'un hybride du Lioresal

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.