

N° 455301
Société Teva Santé

1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies

Séance du 22 juin 2022
Lecture du 7 juillet 2022

CONCLUSIONS

M. Arnaud SKZRYERBAK, Rapporteur public

La société Teva Santé a obtenu en 2019 une autorisation de mise sur le marché, dans le cadre la procédure centralisée, pour la spécialité Ajoyvy 225mg, avec comme indication le traitement de fond prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. La spécialité se présente sous forme d'une solution injectable en stylo prérempli ou en seringue préremplie à base de frémanezumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant le CGRP, un neuropeptide jouant un rôle dans la survenue des crises de migraine.

Les anticorps monoclonaux sont des médicaments innovants et coûteux. Deux autres antagonistes du CGRP sont commercialisés en France, l'Aimovig et l'Emgality. Ils ne sont remboursables qu'à l'hôpital et dans une indication qui, par rapport à leurs autorisations, est restreinte aux patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques, et sans atteinte cardiovasculaire.

Pressentant peut-être des difficultés, la société Teva Santé a demandé l'inscription au remboursement de la spécialité Ajoyvy avec une indication encore plus restreinte : échec de trois traitements prophylactiques et dix jours de migraine par mois.

La commission de la transparence a néanmoins retenu la même population cible que pour l'Aimovig et l'Emgality. Elle a considéré que la spécialité Ajoyvy présentait un service médical rendu modéré pour cette population mais insuffisant pour le reste des indications couvertes par l'autorisation de mise sur le marché. La commission a conclu en outre à l'absence d'amélioration du service médical rendu.

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.

Les ministres se sont appropriés les motifs de l'avis de la commission et ils en ont pris la même décision que pour les spécialités Aimovig et Emgality : inscription sur la liste « collectivités » avec une indication restreinte mais refus d'inscription sur la liste « ville ».

La société Teva Santé vous demande d'annuler ce refus.

Le moyen tiré de l'incompétence du signataire de la décision manque en fait et nous pouvons donc en venir directement à la légalité interne.

Le cadre juridique vous est bien connu. L'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale prévoit que les médicaments sont inscrits sur la liste « ville » « au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication » et que ceux « dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits ». Mais il ne suffit pas qu'un médicament présente un service médical rendu suffisant pour être inscrit. L'article R. 163-5 du même code énumère cinq cas dans lesquels les ministres sont tenus de refuser l'inscription.

En l'espèce, la décision attaquée est fondée sur trois de ces clauses d'exclusion. Le 2° de l'article R. 163-5 qui vise les médicaments n'apportant ni amélioration du service médical rendu, ni économie dans le coût du traitement médicamenteux. Le 3°, qui concerne les médicaments susceptibles d'entraîner des hausses de consommation ou des dépenses injustifiées. Enfin le 4°, soit le cas des médicaments dont le prix proposé par l'entreprise n'est pas justifié eu égard aux critères prévus à l'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale. Ces critères sont principalement l'amélioration du service médical rendu, les prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de vente prévus ou constatés ainsi que les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

La plupart des moyens de la requête conteste l'appréciation portée par la commission de la transparence sur le service médical rendu de spécialité Ajoyv. La société Téva Santé estime qu'il aurait dû être qualifié d'important plutôt que de modéré, à l'instar de ce qui a été retenu pour la spécialité Emgality.

Le ministre des solidarités et de la santé soutient que les moyens relatifs au niveau du service médical rendu sont inopérants dès lors que la décision attaquée est fondée sur l'article R. 163-5 du code de la sécurité sociale.

Si l'inscription est, comme on l'a dit, décidée « au vu de l'appréciation du service médical rendu », les motifs de refus énumérés par l'article R. 163-5 ne font pas appel à cette notion. On peut néanmoins avoir une hésitation pour les 2° et 4° puisqu'ils font entrer en ligne de compte l'amélioration du service médical rendu par le médicament.

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'amélioration du service médical rendu par un médicament dépend de son service médical rendu. Mais une fois sorti de cette lapalissade, on s'aperçoit que les rapports entre ces deux notions sont moins simples qu'il n'y paraît.

Schématiquement, le SMR porte sur la valeur intrinsèque du médicament, tandis que l'ASMR indique sa valeur comparée aux médicaments existants. Mais l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale prévoit que l'appréciation du service médical rendu se fait en prenant en compte la place du médicament « dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles » et vous en avez déduit que, pour apprécier le caractère suffisant du service rendu par un médicament, les ministres pouvaient tenir compte du service rendu par d'autres thérapies et médicaments poursuivant la même finalité, c'est-à-dire procéder par comparaison, voyez votre décision GSK de 2013¹, aux tables sur ce point, et sa transposition à la liste « en sus » par la décision Société Genzyme de 2017².

Surtout, si les textes fixent les critères d'appréciation du SMR, ce n'est pas le cas pour l'ASMR, qui fait l'objet d'une appréciation globale de la valeur ajoutée du médicaments par rapport aux alternatives existantes. L'ASMR ne résulte pas d'une comparaison de la cotation du SMR des médicaments poursuivant la même finalité, selon la classification à trois niveaux prévue par les textes : SMR majeur ou important, SMR modéré ou SMR faible. Il n'y a pas de relation mécanique entre le niveau du SMR et le niveau de l'ASMR.

Ainsi, à supposer même que la spécialité Ajovy aurait dû se voir reconnaître un SMR important, comme le soutient la requête, il n'en résulterait pas nécessairement une ASMR plus élevée. La preuve en est que malgré son SMR important la spécialité Emgality n'apporte aucune ASMR et n'a donc pas été inscrite sur la liste « ville ».

Les moyens de la requête, qui visent le SMR plutôt que l'ASMR, nous paraissent donc mal dirigés. Si vous décidiez de requalifier ces moyens malgré le fait qu'à aucun moment la société Teva Santé ne conteste l'ASMR attribuée à sa spécialité, vous ne pourriez que les rejeter.

Précisons d'abord que les ministres n'étaient pas tenus d'apprécier la demande d'inscription au regard de la seule indication proposée par la société Teva Santé. En vertu de l'article R. 163-18 du code de la sécurité sociale, l'avis de la commission de la transparence doit porter distinctement sur chacune des indications mentionnées par l'autorisation de mise sur le marché. C'est tout le périmètre de l'AMM qui doit être examiné et, au sein de ce

¹ CE, 3 juin 2013, SOCIETE LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE (GSK), n°352655, B - Rec. T. pp. 850-852

² CE, 18 décembre 2017, SOCIETE 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.

périmètre, la commission de la transparence puis les ministres peuvent déterminer l'indication qui leur paraît justifier la prise en charge par l'assurance maladie.

La société Teva Santé soutient que seules les spécialités Aimovig et Emgality partageaient la même population cible pour l'indication restreinte qui était demandée mais, compte tenu ce que nous venons de dire, la commission de la transparence n'a pas commis d'erreur manifeste d'appréciation en retenant comme comparateurs pertinents l'ensemble des traitements de fond contre la migraine. Il n'y a pas non plus d'erreur de droit à avoir tenu compte des avantages procurés par le médicament en termes de qualité de vie : cela peut se rattacher à l'efficacité et aux effets indésirables du médicament, critères prévus par l'article R. 163-3 pour apprécier le SMR. Et contrairement à ce qui est soutenu, les études relatives à la qualité de vie ont bien été regardées comme exploratoires. L'inexactitude factuelle alléguée n'est pas fondée. Nous ne voyons pas d'erreur manifeste d'appréciation à avoir fixé le service médical rendu par la spécialité Ajovy au niveau modéré. La requérante soutient enfin que le principe d'égalité a été méconnu, pêle-mêle parce que sa spécialité a reçu un SMR moindre que celui de la spécialité Emgality alors qu'elles sont équivalentes, parce qu'elle a reçu un SMR égal à celui de la spécialité Aimovig alors que les données soumises pour celle-ci seraient moins robustes et parce que les associations de patients n'ont pas été sollicitées alors que cela avait été le cas pour ses deux concurrents. Mais le principe d'égalité ne peut être utilement mobilisé pour se plaindre de différences dans la procédure suivie, du moment que les textes ont été respectés, ni pour exiger un traitement différent au motif d'une différence de situation. Et si vous acceptez, en matière de médicament, d'examiner au regard du principe d'égalité les différences dans les conditions d'inscription sur les listes des spécialités prises en charge par l'assurance maladie, aucun des trois anticorps monoclonaux anti-CGRP n'est inscrit sur la liste « ville », ils n'ont pas la même substance active ni la même cible, qui peut être soit le CGRP lui-même soit son récepteur.

Nous en venons aux moyens mettant en cause cette-fois si non plus la cotation du service médical rendu de la spécialité Ajovy mais l'application des clauses d'exclusion de l'article R. 163-5 du code de la sécurité sociale.

Le ministre admet lui-même, dans son mémoire en défense, que le 2° ne pouvait pas fonder la décision en l'absence de prix définitivement fixé par le CEPS, ainsi que vous l'avez jugé dans votre décision Société Centre spécialités pharmaceutiques de 2021³. Dont acte.

Sur le 3°, on pourrait sérieusement hésiter car les ministres se sont fondés sur les prétentions tarifaires de la requérante et sur le risque d'un surcoût, ce qui n'est pas le critère. Ils se sont également fondés sur le fait que l'indication était très restreinte pour en déduire

³ CE, 7 juillet 2021, SOCIÉTÉ CENTRE SPECIALITES 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.

l'existence d'un risque de hausse de consommation ou de dépenses injustifiées, alors qu'il s'agit d'une spécialité dont l'AMM prévoit qu'elle est prescrite par un neurologue. La requérante fait en outre valoir que la commission de la transparence a elle-même proposé l'application du régime du médicament d'exception prévu à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale, qui est un facteur de contrôle des dépenses. Par votre décision Société Laboratoires Majorelle d'avril dernier⁴, vous avez réservé la question de savoir si la faculté de recourir au régime des médicaments d'exception doit entrer en ligne de compte dans l'appréciation des critères d'inscription sur les listes des spécialités remboursables. Au total, il n'est pas certain que le seuil de l'erreur manifeste d'appréciation soit atteint même si on s'en approche.

Quoiqu'il en soit, il suffit qu'un seul des motifs de refus soit fondé et il nous semble que le 4° l'est. Il s'agit, nous l'avons dit, du cas où le prix proposé par l'entreprise n'est pas justifié au regard des critères que doit mettre en œuvre le Comité économique des produits de santé. Vous avez précisé dans votre décision Société Centre spécialités pharmaceutiques de 2021⁵ que c'est bien le prix proposé en vue de la négociation avec le CEPS qui compte. Par suite, vous écarterez comme inopérants les moyens tirés de ce qu'en refusant d'entamer une négociation avec la requérante, le CEPS aurait entaché d'irrégularité la procédure et commis un détournement de pouvoir. Quant au prix proposé de 360 euros hors taxes, il est largement plus élevé que celui de la plus onéreuse des spécialités remboursables en matière de traitement de fond de la migraine. Ce n'est peut-être pas suffisant car cette spécialité n'est pas un anticorps monoclonal mais la décision attaquée motivait aussi le recours au 4° de l'article R. 163-5 par l'absence d'amélioration du service médical rendu et ce point n'est pas contesté. Nous ne voyons donc pas d'erreur manifeste d'appréciation.

Un dernier moyen est tiré de la méconnaissance du principe constitutionnel de protection de la santé. Il est d'autant moins fondé que la spécialité reste accessible à l'hôpital.

PCMNC au rejet.

⁴ CE, 26 avril 2022, SOCIETE LES LABORATOIRES MAJORELLE c\ MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, n°454942, 454943, C

⁵ CE, 7 juillet 2021, SOCIÉTÉ CENTRE SPECIALITES 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.