

**TRIBUNAL ADMINISTRATIF
DE CERGY-PONTOISE**

vr

N° 1908658

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mme S...
M. M...
ASSOCIATION AUBES
COLLECTIF BACLOHELP

AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

Mme ...
Rapporteur

Le tribunal administratif
de Cergy-Pontoise

M. ...
Rapporteur public

Audience du 27 janvier 2021
Lecture du 4 mars 2021

PCJA : 61-04-01-01
Code publication : C+

Vu la procédure suivante :

Par une décision en date du 8 juillet 2019, enregistrée au greffe du tribunal le 9 juillet 2019, le Conseil d'Etat a transmis au tribunal administratif de Cergy-Pontoise, sur le fondement de l'article R. 312-10 du code de justice administrative, les conclusions de la requête de Mme S... et autres dirigées contre les décisions du 22 octobre 2018 du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé accordant à la société Ethypharm les autorisations de mise sur le marché des spécialités Baclocur.

Par cette requête, enregistrée le 19 décembre 2018 et un mémoire complémentaire présenté devant le Conseil d'Etat le 18 février 2019, et, enregistrés au greffe du tribunal, un mémoire récapitulatif enregistré le 27 novembre 2019 et des mémoires complémentaires enregistrés les 13 janvier 2020, 17 février 2020, 28 février 2020, 15 juin 2020, 4 septembre 2020, 14 septembre 2020 et 24 janvier 2021, Mme S... représentée par son époux M. M..., M. M..., l'association Aubes, représentée par son président le Dr J... et par M. M..., et le collectif Baclohelp, représenté par M. M..., demandent au tribunal :

1°) d'annuler pour excès de pouvoir le rapport d'expertise du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) rendu public le 26 juin 2018, l'avis en faisant un résumé succinct et la décision DG n° 2017-373 du 28 novembre 2017 portant nomination des membres de ce comité ;

2°) d'annuler pour excès de pouvoir la décision du 22 octobre 2018 par laquelle le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a accordé aux spécialités Baclocur une autorisation de mise sur le marché limitant la posologie maximale à 80 mg par jour ainsi que le résumé des caractéristiques du produit notamment en tant qu'il prévoit une contre-indication pour les femmes en âge de procréer et les personnes souffrant de troubles psychiatriques et d'enjoindre à l'Agence de rétablir le fonctionnement effectif du « portail RTU » ainsi que le plafond de 300 mg par jour attaché à la RTU baclofène existante ;

3°) subsidiairement, d'annuler pour excès de pouvoir le communiqué du 23 octobre 2018 par lequel le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a limité à 80 mg par jour la posologie de l'autorisation de mise sur le marché accordée aux spécialités Baclocur et le résumé des caractéristiques du produit et d'enjoindre à l'Agence de procéder à un nouvel examen de la demande d'autorisation au vu de toutes données scientifiques disponibles, de l'expertise de la Commission scientifique mixte ad hoc réunie en juillet 2018 et de celle d'un nouveau comité scientifique spécialisé temporaire ;

4°) subsidiairement, de réformer le communiqué du 23 octobre 2018 par lequel le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a limité à 80 mg par jour la posologie de l'autorisation de mise sur le marché aux spécialités Baclocur et le résumé des caractéristiques du produit, en portant la posologie maximale à 300 mg par jour et en l'assortissant de diverses mesures de protection des patients nécessaires à la sécurisation de la prescription et de la prise en charge ;

5°) subsidiairement d'enjoindre à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'effectuer toutes les démarches nécessaires et opportunes de publicité et d'encouragement au sujet de la possibilité d'une prescription hors autorisation de mise sur le marché avec la rédaction d'un protocole de soins en application de l'article L. 324-1 du code de santé publique afin que les patients pour lesquels la prescription est pertinente puissent bénéficier de la prise en charge intégrale de leur traitement par l'Assurance maladie jusqu'à 300 mg par jour ;

6°) subsidiairement, d'enjoindre à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'adresser à tous les médecins, à tous les pharmaciens et aux sociétés savantes concernées une lettre les informant de la totalité de la décision à intervenir.

Ils soutiennent que :

- l'octroi par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le 22 octobre 2018, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux spécialités Baclocur commercialisées par le laboratoire Ethypharm limitée à 80 mg par jour est entachée de plusieurs erreurs d'appréciation ;

- les décisions d'AMM contestées ont été prises, à tort et au prix d'une erreur d'interprétation de ses conclusions, sur le fondement d'une étude observationnelle CNAMTS-ANSM-INSERM qui ne dispose pas d'un crédit scientifique, bio statistique et épidémiologique suffisant, ainsi que le relèvent de nombreuses publications de la communauté scientifique ; cette étude présente de nombreux biais, dès lors notamment qu'elle porte sur des données collectées à une période où la prescription et l'usage de ce médicament n'était pas encadrée par la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de 2014 ; cette étude ne permet pas d'identifier les causes des décès attribués au baclofène dans des conditions prudentielles usuelles de prescription et de suivi définies par la communauté scientifique ;

- le CSST mis en place par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, son avis puis son rapport sont entachés de graves irrégularités et erreurs d'appréciation et ont eu pour conséquence directe des effets négatifs sur les professionnels de santé et le public tels qu'il convient de les annuler ;

- le directeur de l'ANSM a commis plusieurs erreurs d'appréciation ou plusieurs erreurs manifestes d'appréciation ; c'est à tort que le directeur de l'ANSM n'a pas tenu compte des avis défavorables émis par le CSST et par la commission ad hoc ; son évaluation des bénéfices et des risques du baclofène et de leur rapport est erronée et doit être revue dès lors que les experts de la commission mixte ad hoc avaient conclu à un rapport bénéfice risque favorable présumé jusqu'à 300 mg dans le traitement de l'alcoolodépendance au vu des études cliniques les plus récentes « et des autres informations disponibles » ; plusieurs études sont venues confirmer l'absence de risques y compris à des doses élevées de baclofène lorsque des conditions normales d'utilisation sont respectées ;

- en s'abstenant d'opter pour un système différencié selon les patients qui nécessiteraient des doses plus importantes de baclofène par rapport à ceux pour lesquels le traitement à doses plus faibles est suffisant, l'ANSM a commis une erreur d'appréciation et a porté une atteinte disproportionnée au principe d'égalité de traitement des patients, aux principes fondamentaux d'accès aux soins et à la santé publique.

Par des mémoires en défense, enregistrés les 11 décembre 2019, 25 février 2020, 11 mars 2020, 26 mai 2020, 10 juillet 2020, 9 septembre 2020, 30 novembre 2020 et 21 décembre 2020, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé conclut au rejet de la requête.

Elle fait valoir que :

- les conclusions tendant à l'annulation du relevé d'avis et du rapport d'expertise du comité scientifique spécialisé temporaire sur le rapport entre les bénéfices et les risques du baclofène dans le traitement des patients alcoolodépendants doivent être rejetées, dès lors que ces documents sont des actes préparatoires ne faisant pas grief ;

- les autres moyens soulevés par les requérants ne sont pas fondés.

Par des mémoires, enregistrés les 31 août 2020, 15 septembre 2020 et 22 décembre 2020, la société Ethypharm et les laboratoires Ethypharm, représentés par Me Samyn, concluent au rejet de la requête, à ce qu'une somme de 5 000 euros soit mise à la charge de Mme S..., de M. M..., de l'association Aubes et de l'association Collectif Baclohelp sur le fondement de l'article L. 761-1 du code de justice administrative et à ce que les dépens soient réservés.

Ils font valoir que :

- la requête est irrecevable ;

- aucun des moyens soulevés n'est fondé.

Par ordonnance du 30 juin 2020, la clôture d'instruction a été fixée au 15 septembre 2020.

Par une lettre en date du 18 décembre 2020, les parties ont été informées de ce que le tribunal est susceptible de relever d'office le moyen tiré de ce que les conclusions tendant à l'annulation de la décision DG n° 2017-373 du 28 novembre 2017 du directeur de l'ANSM portant nomination des membres du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) relèvent de

la compétence du Conseil d'Etat en vertu du 2° de l'article R. 311-1 du code de justice administrative.

Vu :

- la décision du Conseil d'Etat n° 422582 en date du 8 juillet 2019 ;
- la décision du Conseil d'Etat n° 426486 en date du 8 juillet 2019 ;
- les autres pièces du dossier.

Vu :

- la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 ;
- la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 ;
- le code de la santé publique ;
- le code de justice administrative.

Les parties ont été régulièrement averties du jour de l'audience.

Ont été entendus au cours de l'audience publique :

- le rapport de Mme ..., premier conseiller,
- les conclusions de M. ..., rapporteur public,
- et les observations de M. V... et Mme L..., représentant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de Me Samyn, pour la société Ethypharm et les laboratoires Ethypharm.

Une note en délibéré, enregistrée le 1^{er} février 2021, a été présentée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Deux notes en délibéré, enregistrées le 1^{er} et le 10 février 2021, ont été présentées par la société Ethypharm et les laboratoires Ethypharm.

Considérant ce qui suit :

1. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ci-dessous dénommée ANSM) a délivré le 14 mars 2014, sur le fondement de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, une recommandation temporaire d'utilisation (ci-dessous RTU) du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants, dans les indications d'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et de réduction majeure de consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque. Cette recommandation, établie pour une durée de trois ans et renouvelée pour une durée d'un an le 17 mars 2017, a été modifiée par une décision du 24 juillet 2017 du directeur général de l'ANSM afin de limiter la posologie maximale initiale de 300 milligrammes (mg) par jour à 80 mg par jour. Cette modification a été contestée par Mme S... par une requête qui a été rejetée par le Conseil d'Etat par une décision n° 417607 en date du 23 mai 2018.

2. Il ressort des pièces du dossier que, par décisions du 22 octobre 2018, le directeur général de l'ANSM a autorisé la mise sur le marché des spécialités Baclocur 10 mg, 20 mg et 40 mg, sous la forme de comprimés pelliculés sécables, dont le principe actif est le baclofène, indiquées à des fins de réduction de la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une

consommation d'alcool à risque élevé. Par un communiqué de presse du 23 octobre 2018, le directeur général de l'ANSM a annoncé la délivrance de ces autorisations et indiqué qu'elles étaient assorties d'une limitation de la posologie à 80 mg par jour. Il a également indiqué que la RTU du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants, établie par l'ANSM en 2014, serait prolongée jusqu'à la commercialisation effective des spécialités Baclocur. Cette RTU a fait l'objet de renouvellements en date des 13 mars 2018, 15 mars 2019 et 16 septembre 2019 et ce jusqu'au 17 septembre 2020. Mme S..., M. M... et les associations Aubes et Collectif Baclohelp ont demandé au Conseil d'Etat d'annuler pour excès de pouvoir ces autorisations de mise sur le marché (AMM) et les décisions qu'ils estiment révélées par le communiqué de presse du 23 octobre 2018 tendant à la limitation de la posologie à 80 mg par jour. Par décision en date du 8 juillet 2019, le Conseil d'Etat a décidé que le jugement des conclusions devait être attribué au tribunal administratif de Cergy-Pontoise.

Sur les conclusions tendant à l'annulation de la décision DG n° 2017-373 du 28 novembre 2017 portant nomination des membres du comité scientifique spécialisé temporaire :

3. Aux termes du 2° de l'article R. 311-1 du code de justice administrative : « *Le Conseil d'Etat est compétent pour connaître en premier et dernier ressort : (...) 2° Des recours dirigés contre les actes réglementaires des ministres ainsi que contre les actes des ministres qui ne peuvent être pris qu'après avis du Conseil d'Etat (...)* ». L'article R. 351-2 du même code dispose : « *Lorsqu'une cour administrative d'appel ou un tribunal administratif est saisi de conclusions qu'il estime relever de la compétence du Conseil d'Etat, son président transmet sans délai le dossier au Conseil d'Etat qui poursuit l'instruction de l'affaire (...)* ». Aux termes de l'article R. 351-4 du code précité : « *Lorsque tout ou partie des conclusions dont est saisi un tribunal administratif, une cour administrative d'appel ou le Conseil d'Etat relève de la compétence d'une de ces juridictions administratives, le tribunal administratif, la cour administrative d'appel ou le Conseil d'Etat, selon le cas, est compétent, nonobstant les règles de répartition des compétences entre juridictions administratives, pour rejeter les conclusions entachées d'une irrecevabilité manifeste insusceptible d'être couverte en cours d'instance, pour constater qu'il n'y a pas lieu de statuer sur tout ou partie des conclusions ou pour rejeter la requête en se fondant sur l'irrecevabilité manifeste de la demande de première instance.* »

4. Il ressort des pièces du dossier que le Conseil d'Etat n'a transmis au tribunal, par la décision susvisée n° 426486 en date du 8 juillet 2019, que les conclusions relevant de la compétence de celui-ci relatives aux autorisations de mise sur le marché contestées. Si les requérants ont réitéré, au cours de l'instruction qui a suivi ce renvoi par le Conseil d'Etat, leurs conclusions tendant à l'annulation de la décision DG n° 2017-373 du 28 novembre 2017 portant nomination des membres du comité scientifique spécialisé temporaire, cette décision revêt un caractère réglementaire et entre de ce fait dans le champ d'application du 2° de l'article R. 311-1 du code de justice administrative. Il n'y a toutefois pas lieu de les transmettre au Conseil d'Etat, en application des dispositions précitées de l'article R. 351-4 du code de justice administrative, dès lors que celui-ci s'est déjà prononcé, par la décision susvisée n° 422582 en date du 8 juillet 2019, sur ces conclusions. Il a ainsi relevé que la publication de la décision contestée sur le site internet de l'ANSM, prévue par l'article R. 5322-14 du code de la santé publique pour les décisions déterminant la composition d'une telle instance, avait fait courir le délai de recours fixé à deux mois par les dispositions de l'article R. 421-1 du code de justice administrative et que les conclusions dirigées contre cette décision, enregistrées au secrétariat du contentieux du Conseil d'Etat le 25 juillet 2018, étaient tardives et donc irrecevables.

Sur les conclusions tendant à la réformation des décisions du 22 octobre 2018 :

5. S'il n'appartient pas au juge de l'excès de pouvoir de réformer les décisions des autorités administratives, les conclusions tendant à la réformation de la limite de posologie des spécialités Baclocur définie à 80 mg par jour par les AMM contestées doivent être regardées comme tendant à diverses injonctions et notamment à ce qu'il soit enjoint à l'ANSM, en conséquences des conclusions à fin d'annulation de la limitation de la posologie, de porter la posologie autorisée à 300 mg par jour.

Sur les conclusions tendant à l'annulation du relevé d'avis et du rapport d'expertise du comité scientifique spécialisé temporaire sur le rapport entre les bénéfices et les risques du baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants :

6. Le relevé d'avis émis le 17 avril 2018 et le rapport d'expertise rendu le 27 juin 2018 par le comité scientifique spécialisé temporaire chargé d'émettre un avis sur les bénéfices et les risques du baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants sont des éléments de la procédure d'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché des spécialités Baclocur présentées par la société Ethypharm. Ils ont, dès lors, le caractère d'actes préparatoires et ne constituent pas par eux-mêmes des décisions susceptibles de faire l'objet d'un recours pour excès de pouvoir. Les conclusions tendant à leur annulation sont, par suite, irrecevables.

Sur la fin de non-recevoir soulevée par la société Ethypharm s'agissant de l'indivisibilité de la requête :

7. La société Ethypharm soutient qu'elle dispose, pour la spécialité Baclocur, d'une AMM délivrée le 13 décembre 2018 pour le dosage de 30 mg, qui n'a pas été contestée et qui est dès lors devenue définitive. Elle soutient que, dans ces conditions, la requête qui tend à l'annulation partielle d'un acte non divisible, doit être rejetée comme irrecevable. Il ressort toutefois des pièces du dossier que les AMM sont délivrées pour chaque spécialité avec le dosage associé. La fin de non-recevoir soulevée par la société Ethypharm doit, dès lors, être rejetée.

Sur la légalité des autorisations de mise sur le marché en litige :

8. L'article L. 5121-8 du code de la santé publique, pris pour la transposition des articles 8, 10 et 10 bis de la directive du 6 novembre 2001 du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, dispose que : « *Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement (...) doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'autorisation peut être assortie de conditions appropriées (...) L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans et peut ensuite être renouvelée, le cas échéant, sans limitation de durée, dans des conditions fixées par un décret en Conseil d'Etat, sauf si l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire, sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques tels que définis au premier alinéa de l'article L. 5121-9. Ce décret détermine également les conditions dans lesquelles elle peut devenir caduque. / L'autorisation peut être modifiée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. / L'accomplissement des formalités prévues au présent article n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant et, s'il est distinct, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de la responsabilité que l'un ou l'autre peut*

encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché du médicament ou produit. ». Aux termes de l'article L. 5121-9 du même code : « L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur (...) ».

9. Aux termes de l'article R. 5322-14 du code de la santé publique : « *Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (...) propose au conseil d'administration, qui en délibère, de créer les commissions nécessaires à la conduite des missions de l'agence telles que définies à l'article L. 5311-1. Le directeur général de l'agence détermine, après avis du conseil scientifique et du conseil d'administration, l'étendue et la durée des missions, la composition et les modalités de consultation de ces commissions par décision publiée sur le site internet de l'agence et en nomme les membres. Il informe le conseil d'administration et le conseil scientifique des comités et groupes de travail nécessaires à la conduite des missions de l'agence qui ont été créés ou supprimés. Les modalités de fonctionnement de ces commissions, comités et groupes de travail sont fixées par le règlement intérieur de ces instances arrêté par le directeur général. / Lorsque l'instruction d'un dossier le nécessite, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut faire appel à un ou plusieurs experts (...) ».*

10. Aux termes du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique : « *Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve qu'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation. Lorsqu'une telle recommandation temporaire d'utilisation a été établie, la spécialité peut faire l'objet d'une prescription dans l'indication ou les conditions d'utilisations correspondantes dès lors que le prescripteur juge qu'elle répond aux besoins du patient. La circonstance qu'il existe par ailleurs une spécialité ayant fait l'objet, dans cette même indication, d'une autorisation de mise sur le marché, dès lors qu'elle ne répondrait pas moins aux besoins du patient, ne fait pas obstacle à une telle prescription. / En l'absence de recommandation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. ».*

11. Il résulte de ces dispositions qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché soit dans le respect d'une recommandation temporaire d'utilisation soit, en l'absence de recommandation temporaire d'utilisation, dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, dans les conditions et sous les réserves prévues par le deuxième alinéa du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, lesquelles sont identiques, qu'il existe une telle recommandation dans une autre

indication ou dans d'autres conditions d'utilisation ou qu'il n'existe aucune recommandation temporaire d'utilisation de la spécialité considérée.

12. Aux termes de l'article R. 4127-1 du code de la santé publique : « *Les dispositions du présent code de déontologie s'imposent aux médecins inscrits au tableau de l'ordre, à tout médecin exécutant un acte professionnel dans les conditions prévues à l'article L. 4112-7 (...) Les infractions à ces dispositions relèvent de la juridiction disciplinaire de l'ordre.* ». Aux termes de l'article R. 4127-8 du même code : « *Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance* ». Aux termes de l'article R. 4235-1 du même code : « *Les dispositions du présent chapitre constituent le code de déontologie des pharmaciens prévu à l'article L. 4235-1 (...)* ». Les articles R. 4234-1 à R. 4234-39 du même code énoncent les règles applicables aux pharmaciens en matière de procédure disciplinaire.

En ce qui concerne la décision d'octroi des autorisations de mise sur le marché :

13. Il ressort des pièces du dossier que l'ANSM a accordé les AMM litigieuses en considération de ce que l'alcoolisme était un problème majeur de santé publique avec un pronostic sévère à long terme. Elle s'est appuyée notamment sur les constatations de l'observatoire des drogues et toxicomanies, selon lesquelles deux millions de personnes étaient regardées, en 2015, comme dépendantes à l'alcool, dépendance qui serait la cause d'un nombre de décès estimé à 49 000 par an. L'ANSM a considéré que les alternatives médicamenteuses ne permettent pas de couvrir de façon satisfaisante le besoin médical existant. Elle a conclu que la mise à disposition de la spécialité baclofène dans l'indication demandée par Ethypharm présentait un intérêt pour la prise en charge des patients en échec thérapeutique, au vu de l'ensemble des données évaluées par elle et constituait, ainsi, un bénéfice en terme de santé publique.

14. L'ANSM a, avant d'autoriser la mise sur le marché du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, évalué la demande présentée par la société Ethypharm pour ses spécialités Baclocur en s'appuyant sur son évaluation interne, sur l'avis d'un groupe de cinq experts réunis au sein d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), dont la mission était de se prononcer sur une évaluation du rapport bénéfice-risque du baclofène dans le traitement de l'alcool dépendance, et sur l'avis d'une commission consultative ad hoc, composée des membres experts, issus des trois commissions permanentes siégeant en son sein (la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et la commission des stupéfiants et des psychotropes).

15. Il ressort de l'ensemble des éléments produits, et notamment de la très importante documentation présentée par les parties, relative aux recherches, essais et études et aux constatations de diverses sociétés savantes, que le principe actif du baclofène, en sa qualité d'agoniste des récepteurs GABA-b qui diminuent la libération de dopamine, a pour effet de diminuer voire supprimer les réponses conditionnées aux substances addictives, induisant également un effet anxiolytique. Il ressort de ces éléments que le mode d'action de cette molécule, tel que reconnu par l'ensemble de la communauté scientifique, impose une prescription de doses personnalisées, eu égard à la variabilité des réponses des individus, expliquée par des différences biologiques et neurobiologiques, notamment liées au passage hémato-encéphalique. Il ressort en outre de ces pièces que le traitement par baclofène, tel qu'il a été expérimenté notamment en France depuis les années 2000 et depuis la RTU de 2014, nécessite une titration, soit une prise très progressive du traitement, également adaptée et répartie

tout au long de la journée, compte tenu de la courte durée de la demi-vie de la molécule, jusqu'à l'atteinte d'un dosage, variable selon les individus, qui permet une baisse de la consommation d'alcool vers des doses à risque minimal, pouvant conduire à l'abstinence. Il ressort également de l'ensemble de la littérature scientifique produite, dont il résulte que les possibilités de traitement pharmaceutique de l'alcool-dépendance sont très limitées, eu égard à la faible efficacité des quatre seuls médicaments disponibles et bénéficiant d'une AMM en France, qu'un des apports principaux du baclofène, lorsque les patients répondent au traitement, est la suppression du « craving » (ou l'envie irrésistible de boire), qui conduit, outre la baisse des quantités consommées, à une indifférence à l'alcool. Les doses personnalisées prescrites doivent en outre être constamment réévaluées pour tenir compte de la survenue, constatée dès les premières semaines de traitement, des événements indésirables connus et documentés de ce traitement, eux-mêmes également très variables selon les individus. Ces effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, l'asthénie, les vertiges et les étourdissements ainsi que les troubles du sommeil. Ils nécessitent une attention particulière dans les précautions d'emploi, eu égard aux caractéristiques du produit, en lien avec la consommation d'alcool, qui peut perdurer en début du traitement. Au regard de ces spécificités, un traitement par baclofène impose une implication et une motivation particulière des patients, une égale implication des médecins prescripteurs, qui doivent être formés à ces particularités, et un dispositif d'accompagnement psycho-social, aussi reconnu comme nécessaire par l'ensemble des acteurs de la prise en charge, et particulièrement bien décrit par différents guides édités par les autorités sanitaires, dont l'HAS ou l'ANSM, et par les associations spécialisées, et notamment les associations requérantes.

16. Les requérants, qui reprennent les longs débats tenus lors des auditions devant la commission consultative ad hoc, soutiennent en outre que plusieurs études et méta-analyses, dont la plupart ont été publiées dans des revues à comité de lecture postérieurement aux AMM contestées, montrent des résultats d'efficacité du baclofène et ne démontrent pas de risques supplémentaires en lien avec l'augmentation du dosage. Il est constant que les diverses études publiées et produites à l'instance, discutées par les parties, présentent une hétérogénéité de leurs résultats, tant au niveau de l'efficacité du traitement que de sa sécurité. Il en ressort que la recherche d'un effet du baclofène dans les études où son observation porte sur des doses fixes ne peut pas être retrouvée, eu égard à la spécificité de ce traitement, qui repose sur une personnalisation des doses et de la titration pour un traitement de longue durée. Il ressort également de l'ensemble des documents présentés que l'analyse des bénéfices et des risques du baclofène se heurte à une difficulté constante en addictologie de la difficile démonstration par des études scientifiques fondées sur les critères de l'evidence based medicine (EBM), et tenant notamment à la production d'études randomisées significatives en double aveugle, de l'efficacité d'un traitement ou de la gravité de ses effets indésirables, dès lors qu'il est constant qu'il existe une très grande hétérogénéité du phénotype addiction. De même, les chercheurs n'ont pas pu établir de profils de patients répondant au baclofène. Ainsi, les personnes qui partagent un diagnostic de dépendance à l'alcool, ne présentent pas, eu égard aux origines très diverses de cette maladie, des caractères observables communs, susceptibles de permettre leur classement dans des groupes homogènes, pouvant aisément se prêter aux études classiques randomisées. Il ressort également des pièces du dossier que, de manière plus générale, le phénotypage de la réponse au traitement n'existe pas dans le champ de la maladie mentale, ce qui rend dès lors difficile la prédictibilité d'un traitement qui conviendrait à un patient présentant, par exemple, un syndrome dépressif ou schizophrénique, en raison du caractère multifactoriel de ces pathologies. De ce fait, les thérapeutiques doivent être mises en place progressivement, en fonction de la réponse du patient au traitement, comme il est observé s'agissant des patients traités par baclofène. L'ensemble des acteurs reconnaissent également que la population dépendante, eu égard à son instabilité notamment sociale, qui explique les nombreuses sorties d'essais constatées notamment dans les études Alpadir et Bacloville présentées par le laboratoire

Ethypharm dans son dossier de demande d'autorisation, et eu égard à son accès aux soins très hétérogène, ne permet pas de disposer, dans des essais randomisés en double aveugle, de données suffisamment robustes.

17. Il ressort des pièces du dossier que l'ensemble de ces éléments, non contestés, explique la divergence de résultats des études produites. C'est ainsi, en se fondant également sur des données d'efficacité réelle, résultant de l'expérience clinique des prescripteurs et de l'expérience des usagers, que l'ANSM a pris les décisions d'AMM contestées, ces données ayant précédé les études en double aveugle, dont l'appréciation est délicate et la méthodologie peu adaptée à la problématique. L'expérience clinique des prescripteurs anciens du baclofène est, à cet égard, largement documentée dans la littérature scientifique, avec des données cliniques et précliniques, des données de suivi de cohortes de patients, par exemple dans des études en hépato-gastro entérologie, et des données relatives aux modes d'actions de la molécule, qui ont été éclairés par des études d'imagerie ou des analyses sur les animaux. Il ressort enfin des éléments produits que de nombreuses instances, notamment les sociétés savantes, dont l'Association française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie, le Conseil national professionnel de psychiatrie, le Réseau addictions baclofène, qui a formé de nombreux médecins aux spécificités du baclofène, la fédération addiction, la fédération française d'addictologie, le collège universitaire des enseignants d'addictologie et la société française d'alcoologie, reconnaissent que le baclofène a sa place dans un arsenal thérapeutique de lutte contre l'alcool-dépendance, à la condition qu'il soit prescrit dans des conditions adaptées qui doivent faire l'objet d'une attention particulière.

18. Si le comité scientifique spécialisé temporaire a estimé que l'efficacité du baclofène dans la réduction d'alcool chez les patients adultes alcool dépendants, tel que présenté par la société Ethypharm, était cliniquement insuffisante, il ressort des pièces du dossier que ce comité scientifique a conclu qu'il n'existait pas de rapport bénéfice risque favorable pour l'utilisation de ce médicament, dans la seule mesure où il ne disposait pas, en l'état des éléments sur lesquels il pouvait se fonder, de données fiables sur lesquelles baser une conclusion robuste en termes d'efficacité et de sécurité de l'usage de ce médicament. La commission consultative ad-hoc a, quant à elle, après audition des professionnels de santé, des associations, des sociétés savantes et des patients utilisant le baclofène, rendu le 4 juillet 2018 un avis favorable à l'utilisation du baclofène chez les patients alcool-dépendants, même si elle a rendu un avis défavorable à la demande d'AMM, telle que proposée par Ethypharm, eu égard à l'insuffisance des deux études Alpadir et Bacloville.

19. Dans ces conditions, il ne ressort pas des pièces du dossier, eu égard aux caractéristiques du produit et aux spécificités d'une approche scientifique pertinente de ce médicament, que l'ANSM, qui n'était pas liée par les avis consultatifs du CSST et de la commission ad hoc, au demeurant en partie contradictoires, s'agissant de l'efficacité et de la sécurité du baclofène, aurait entaché ses décisions d'autorisation d'une erreur manifeste d'appréciation. Les conclusions des requérants tendant à l'entière annulation de l'AMM contestée doivent, dès lors, être rejetées.

En ce qui concerne la limitation de la posologie à 80 mg par jour :

20. Aux termes de l'article 11 de directive 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 : « *Le résumé des caractéristiques du produit comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants : / 1. nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique ; / 2. composition qualitative et quantitative en substances actives et en*

composants de l'excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Sont employées les dénominations communes ou les dénominations chimiques ; / 3. forme pharmaceutique ; / 4. informations cliniques : / 4.1. indications thérapeutiques ; / 4.2. posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants ; / 4.3. contre-indications ; / 4.4. mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi (...) et précautions devant éventuellement être prises par le patient ; 4.5. interactions médicamenteuses et autres ; / 4.6. utilisation en cas de grossesse et d'allaitement ; / 4.7. effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines ; / 4.8. effets indésirables ; / 4.9. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes) ; / 5. propriétés pharmacologiques (...) ».

21. En pharmacologie, la posologie désigne les modalités de dosage et d'administration des médicaments. Les indications posologiques sont présentées, en application des dispositions précitées de la directive du 31 mars 2004, modifiant la directive du 6 novembre 2001, par le laboratoire qui commercialise le médicament. Elles doivent être précisées par le médecin dans son ordonnance, selon des règles strictes, et rappelées par le pharmacien qui délivre la spécialité. La posologie comporte la voie d'administration, les doses, le rythme de prise et la durée du traitement, qui sont les indications devant figurer sur l'ordonnance. Aucune disposition législative ou réglementaire n'impose une obligation de mentionner dans une autorisation de mise sur le marché, pour une spécialité donnée, de posologie maximale journalière, les posologies recommandées pouvant être, ainsi que le prévoit l'article L. 5121-8 précité du code de la santé publique, modifiées par l'ANSM, sans que cette autorisation ne soit supprimée. Il en résulte qu'une modification de la posologie mentionnée dans une AMM, divisible de celle-ci, n'emporte pas suppression ou annulation totale de cette autorisation.

22. Pour limiter la posologie à 80 mg par jour dans les AMM en litige, l'ANSM a retenu les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique réalisée par la caisse nationale d'assurance maladie (CNAMTS), l'ANSM et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), en vie réelle, sur la période de 2009 à 2015, à partir des données de la base Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie, SNIIRAM. Ces données nationales de l'assurance maladie comparent le pronostic clinique (y compris le décès) des patients commençant un traitement par baclofène à celui de patients commençant l'un des trois principaux traitements autorisés dans le traitement des problèmes d'alcool. L'ANSM, dans ses écritures en défense, fait valoir que par sa nature et son objet, cette étude n'avait pas vocation à établir un lien de cause à effet, ni même à évaluer le rapport bénéfice risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, mais avait pour objectif de documenter les usages du baclofène, d'évaluer le maintien du traitement dans la durée et d'évaluer sa sécurité, notamment lorsqu'il est donné à fortes posologies. Elle fait valoir que cette étude a démontré que l'utilisation de baclofène est associée à un risque accru, augmentant avec la dose, et notamment au-delà de 80 mg par jour, d'hospitalisation et de décès, par rapport aux traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool, s'agissant des intoxications, de l'épilepsie et des morts inexplicables. L'ANSM ne conteste pas que cette étude n'a porté que sur les patients en initiation de traitement, c'est-à-dire qui n'avaient reçu aucun autre traitement dans le sevrage de l'alcool dans les trois années précédentes, et que n'ont pas été incluses les personnes ayant initié le baclofène en deuxième intention, c'est-à-dire après échec d'un autre traitement, qui est pourtant précisément l'indication de ce médicament, présentée dans le dossier d'AMM par Ethypharm.

23. Il ressort toutefois de l'ensemble des pièces produites au dossier, et notamment des analyses de nombreux scientifiques de renom, dont certains ne peuvent être regardés comme a priori favorables au traitement par baclofène, que cette étude CNAMTS-ANSM-INSERM

présentait de nombreuses approximations et incertitudes, tenant notamment au fait qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée de ses résultats, extrapolés statistiquement s'agissant des patients traités par baclofène, en l'absence de toute donnée médicale sur les patients concernés et notamment de leur consommation d'alcool, de l'importance de cette consommation, de la réalité des doses prises dans un contexte de prescription non encadrée par la RTU, mise en place seulement en 2014. Les résultats de cette étude ne permettent pas davantage de faire de lien entre la prescription de baclofène aux patients concernés et les hospitalisations et décès qu'elle met en avant. Il en résulte que, contrairement à ce que fait valoir l'ANSM, il n'existe pas de lien de causalité entre la consommation au-delà de 80 mg par jour de baclofène et les hospitalisations, alors qu'aucune preuve de décès par prise de baclofène, même à hautes doses, ne résulte de cette étude dans les conditions normales d'emploi du médicament. Il existe par ailleurs un doute sur le seuil de 80 mg retenu par l'ANSM, dès lors que l'étude CNAMTS-ANSM-INSERM précise qu'en dessous de 180 mg, « les risques d'hospitalisations et de décès apparaissent diffus » alors qu'ils « augmentent à des doses supérieures à 180 mg/j et qu'ils concernent particulièrement les intoxications, l'épilepsie et les morts inexplicables ». Il ressort pour finir des pièces du dossier que les essais Alpadir et Bacloville ont porté sur des dosages supérieurs au seuil de 80 mg par jour retenu par l'ANSM et que seul un effectif très limité de patient a reçu une dose inférieure à 120 mg par jour. De ce fait, aucune analyse d'efficacité ou de sécurité n'a pu être véritablement effectuée chez les patients ayant reçu la dose maximale de 80 mg par jour qui correspond pourtant à la limitation de la dose que les AMM contestées ont fixée.

24. Si, ainsi que le fait valoir l'ANSM en défense, des prescriptions au-delà de ce seuil de 80 mg, hors AMM, restent possibles, en vertu des dispositions prévues aux articles R. 4127-1 et R. 4235-1 du code de la santé publique, dès lors que les médecins sont libres de leurs prescriptions, ces prescriptions se heurtent cependant nécessairement à la possible réticence des prescripteurs, eu égard à la limitation de l'AMM, pour un médicament dont la médiatisation ne garantit pas une connaissance fine de ses particularités. Ces particularités nécessitent qu'une attention particulière soit portée à la titration et au dosage ainsi qu'au suivi du patient concerné. La même réticence pourra concerner les pharmaciens qui engagent toujours leur responsabilité lors de la dispensation de médicaments. Il ressort des pièces du dossier, et n'est d'ailleurs pas contesté à cet égard, qu'à la suite de la modification le 24 juillet 2017 à 80 mg par jour de la RTU, initialement accordée à la limitation de dosage de 300 mg par jour, de nombreux patients ont été confrontés à un refus de prescription de leur médecin traitant ou à un refus de dispensation en pharmacie, qui ont pu entraîner des ruptures de prises en charge.

25. Dans ces conditions, compte tenu de tout ce qui a été dit ci-dessus, et de l'ensemble des éléments produits, il n'est pas établi que, dans des conditions normales d'utilisation, des doses supérieures à la limite de 80 mg par jour retenue par l'ANSM dans les décisions contestées du 22 octobre 2018 induiraient un risque aggravé pour les patients, alors que l'existence de bonnes pratiques de prescription, d'utilisation et de suivi du patient sont seules à même de sécuriser la prescription de doses personnalisées et adaptées à chaque patient, s'agissant d'un traitement progressif et long, dans le cadre d'un accompagnement pluridisciplinaire, rendue nécessaire par les caractéristiques mêmes de la molécule baclofène.

26. Il résulte de tout ce qui précède, sans qu'il soit besoin d'examiner les autres moyens de la requête, que les requérants sont fondés à soutenir que l'ANSM a entaché sa décision d'une erreur manifeste d'appréciation en limitant à 80 mg par jour la posologie des spécialités Baclocur. Compte tenu de ce qui a été dit au point 21 sur la posologie, cette annulation de la limitation à 80 mg par jour n'implique pas l'annulation totale des AMM délivrées le 22 octobre 2018, dont l'octroi est justifié, ni l'arrêt de la commercialisation des spécialités Baclocur qui peut dès lors se poursuivre normalement.

Sur les conclusions à fin d'injonction :

27. Aux termes de l'article L. 911-1 du code de justice administrative : « *Lorsque sa décision implique nécessairement qu'une personne morale de droit public (...) prenne une mesure d'exécution dans un sens déterminé, la juridiction, saisie de conclusions en ce sens, prescrit, par la même décision, cette mesure assortie, le cas échéant, d'un délai d'exécution. / La juridiction peut également prescrire d'office cette mesure.* ». Aux termes de l'article L. 911-2 du même code : « *Lorsque sa décision implique nécessairement qu'une personne morale de droit public ou un organisme de droit privé chargé de la gestion d'un service public prenne à nouveau une décision après une nouvelle instruction, la juridiction, saisie de conclusions en ce sens, prescrit, par la même décision juridictionnelle, que cette nouvelle décision doit intervenir dans un délai déterminé. / La juridiction peut également prescrire d'office l'intervention de cette nouvelle décision.* ».

28. Le présent jugement, qui annule seulement la limitation à 80 mg par jour de la posologie des spécialités Baclocur, implique uniquement, eu égard à ses motifs, en premier lieu, que la posologie de 80 mg par jour soit supprimée des communications de l'ANSM et des mentions portées sur les documents relatifs aux pratiques de prescriptions des spécialités Baclocur 10, 20 et 40 mg et, notamment, le cas échéant, de leurs résumés des caractéristiques des spécialités, sans que cette suppression n'entraîne l'arrêt de la commercialisation des spécialités Baclocur, et, en second lieu, la révision par l'ANSM des recommandations posologiques de ces spécialités, eu égard aux précautions indispensables à une utilisation adaptée, personnalisée, coordonnée et pluridisciplinaire du baclofène, impliquant les patients, les prescripteurs du traitement et tous les acteurs d'une prise en charge psycho-sociale large, telle qu'elle résulte de l'ensemble des motifs du présent jugement. Il y a lieu, dans les circonstances de l'espèce, d'enjoindre à l'ANSM d'y procéder dans le délai de six mois suivant la notification du présent jugement.

Sur les frais du litige :

29. Les dispositions de l'article L. 761-1 du code de justice administrative font obstacle à ce que soit mise à la charge des requérants, qui ne sont pas la partie perdante dans la présente instance, une somme au titre des frais exposés par la société et les laboratoires Ethypharm et non compris dans les dépens.

Par ces motifs, le tribunal décide :

Article 1^{er} : La limitation de posologie à 80 mg par jour des spécialités Baclocur 10, 20 et 40 mg est annulée.

Article 2 : Il est enjoint à l'ANSM de supprimer de ses communications et des mentions portées sur les documents relatifs aux pratiques de prescriptions des spécialités Baclocur 10, 20 et 40 mg la limitation à 80 mg par jour de la posologie et de réviser les recommandations posologiques de ces spécialités dans un délai de six mois.

Article 3 : Le surplus des conclusions des parties est rejeté.

Article 4 : Le présent jugement sera notifié à M. M..., en sa qualité de représentant unique de l'ensemble des requérants, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et à la société Ethypharm, en sa qualité de représentante unique des sociétés défenderesses.