

Trib. UE, 5 mai 2021, aff. T-611/18, *Pharmaceutical Works Polpharma S.A. contre Agence européenne des médicaments (EMA)*, ECLI:EU:T:2021:241

Lucas Sutto

Doctorant en droit de l'Union européenne

IRDEIC – Université Toulouse 1 Capitole

Se trouvent au cœur de la présente affaire deux médicaments contenant la même substance active, à savoir le fumarate de diméthyle ou diméthyle fumarate (ci-après DMF). La distinction entre les deux médicaments réside dans le fait que l'un, le Fumaderm, – destiné au traitement du psoriasis et dont la mise sur le marché avait été autorisée par l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand pour deux dosages distincts – se compose également de sels de monoéthyle fumarate (ci-après MEF) tandis que l'autre, le Tecfidera, – recommandé pour le traitement de la sclérose en plaques – comprend uniquement du DMF. Le Fumaderm a été élaboré par la société Fumapharm, mais les autorisations de mise sur le marché (ci-après AMM) relatives aux deux dosages du Fumaderm ont été par la suite transférées à Biogen Idec qui a obtenu une licence exclusive sur les droits de développement et de commercialisation des produits contenant du DMF et qui a fini par acquérir Fumapharm. Biogen Idec a également développé le Tecfidera, produit pour lequel elle a souhaité obtenir une AMM selon la procédure centralisée au niveau de l'Union européenne. En effet, deux procédures principales existent pour permettre la mise sur le marché d'un médicament au sein de l'Union¹ : l'AMM peut être délivrée par l'autorité compétente d'un État membre conformément à la directive 2001/83/CE² ou par la Commission sur la base du règlement n°726/2004³. Sur ce dernier point, l'article 3 §2 du règlement n°726/2004 prévoit la possibilité qu'un médicament fasse l'objet d'une AMM délivrée par l'Union s'il « *contient une nouvelle substance active* » ou s'il est démontré qu'il « *présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation [...] présente, pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt au niveau de l'Union* ». Après un avis favorable du comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommandant l'octroi de l'AMM en raison notamment d'un rapport bénéfice/risque positif (sous réserve toutefois du respect de certaines conditions), la Commission a adoptée le 30 janvier 2014 une décision d'exécution portant autorisation de mise sur le marché du médicament Tecfidera. Cette décision indique expressément, dans ses considérants, que le Tecfidera et le Fumaderm ne font pas partie d'une même autorisation globale de mise sur le marché et qu'il s'agit de deux

¹ Voir : Nathalie DE GROVE – VALDEYRON, « Médicament », *Répertoire de droit européen*, Dalloz, avril 2021 (actualisation : juillet 2021), section 1 – article 2.

² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L 311 du 28/11/2001 (directive modifiée à de nombreuses reprises). Voir notamment l'article 6 §1 alinéa 1.

³ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), JOUE L 136 du 30/04/2004 (règlement modifié à plusieurs reprises).

médicaments différents (le Fumaderm contenant deux substances actives : le DMF et les sels de MEF).

Après avoir demandé – sans succès – à l’Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand l’accès aux documents liés à la demande d’AMM du Fumaderm, la requérante, une société pharmaceutique tierce (Pharmaceutical Works Polpharma), a demandé confirmation à l’EMA de son éligibilité pour déposer une demande d’AMM sur la base de l’article 3 §3 du règlement n° 726/2004⁴ pour un médicament générique du Tecfidera, le Dimethyl Fumarate Pharmaceutical Works Polpharma. L’EMA a expliqué que le médicament générique était bien éligible au dépôt d’une telle demande, laquelle ne pourrait être acceptée qu’à l’expiration de la période de protection des données⁵ accordée au médicament de référence, le Tecfidera. La requérante a alors déposé une demande d’AMM auprès de l’EMA qui lui a adressé une lettre le 30 juillet 2018 précisant que le Tecfidera bénéficiait d’une période de protection des données de huit ans et que cette période de protection n’avait pas encore expiré. Dès lors, la référence à des données afférentes aux essais précliniques et cliniques, contenues dans le dossier du Tecfidera, n’était actuellement pas autorisée aux fins de soumettre une demande d’autorisation de mise sur le marché. L’EMA a finalement conclu qu’elle n’était pas en mesure de valider la demande de la requérante. Cette dernière a ainsi saisi le Tribunal pour obtenir l’annulation de la lettre du 30 juillet 2018 (ci-après la décision attaquée) et a soulevé une exception d’illégalité à l’encontre de la décision d’exécution du 30 janvier 2014 en tant que, dans cette décision d’exécution, la Commission considère que le Tecfidera – dimethyl fumarate ne relève pas de la même autorisation globale de mise sur le marché que le Fumaderm. Selon la requérante, la décision d’exécution de la Commission est illégale et, dans la mesure où elle sert d’unique base légale à la décision attaquée, cette dernière doit être annulée, notamment pour défaut de motivation.

Après d’importants développements relatifs à des aspects procéduraux, le Tribunal déclare qu’il peut examiner l’exception d’illégalité de la décision d’exécution de la Commission et peut désormais s’intéresser au fond de l’affaire afin de déterminer, notamment, *« si c’est sans commettre d’erreur manifeste d’appréciation que, dans la décision d’exécution du 30 janvier 2014, la Commission a considéré que le Tecfidera, composé uniquement de DMF, ne faisait pas partie de l’autorisation globale de mise sur le marché du Fumaderm délivrée par le [l’Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand] »*⁶.

⁴ Selon l’article 3 §3 du règlement n°726/2004 (version actuelle), *« un médicament générique d’un médicament de référence autorisé par peut être autorisé par les autorités compétentes des États membres conformément [à la] [directive] 2001/83/CE »* dans certaines conditions (les conditions étant détaillées par cette même disposition).

⁵ Cette période de protection des données est prévue à l’article 14 §11 du règlement n°726/2004. En vertu de cette disposition : *« Les médicaments à usage humain autorisés conformément aux dispositions du présent règlement bénéficient, sans préjudice du droit concernant la protection de la propriété industrielle et commerciale, d’une période de protection des données d’une durée de huit ans et d’une période de protection de la mise sur le marché d’une durée de dix ans portée à onze ans au maximum si le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l’évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes. »*

⁶ Point 172 de l’arrêt commenté.

Avant toute chose, le Tribunal doit s'interroger sur la notion d'« autorisation globale de mise sur le marché », laquelle était totalement absente de la version initiale de la directive 2001/83/CE. Comme le note le Tribunal⁷ dans le présent arrêt, la notion d'« autorisation globale » fit son apparition dans le droit dérivé à la suite de plusieurs développements jurisprudentiels opérés par la Cour de justice⁸ et ce grâce à la directive 2004/27/CE⁹. Désormais, l'article 6 §1 second alinéa de la directive 2001/83/CE (version actualisée) prévoit que « *[l]orsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché [...], tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation [...] ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale* ». Il ajoute que « *[t]outes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale* ». Le Tribunal et la Cour de justice ont été amenés à préciser le champ d'application de la notion d'« autorisation globale » à plusieurs reprises et ont affirmé, par exemple, que celle-ci « *englobe les développements faisant l'objet d'AMM distinctes selon la procédure centralisée* »¹⁰, ou encore qu'elle « *englobe tous les développements ultérieurs du médicament initial, quelles que soient leurs procédures d'autorisation, à savoir au moyen de la modification de l'AMM initiale de ce médicament ou au moyen de l'obtention d'une AMM distincte* »¹¹.

La notion d'« autorisation globale » présente un intérêt fondamental en matière de protection des données liées à une demande d'AMM. À l'occasion de l'arrêt *Novartis* de 2015¹², le Tribunal avait déjà parfaitement résumé la jurisprudence de la Cour à ce sujet, jurisprudence « *selon laquelle les nouvelles indications thérapeutiques, les nouveaux dosages, posologies et voies d'administration, ainsi que les nouvelles formes pharmaceutiques d'un médicament initial ne bénéficient pas d'une période de protection réglementaire des données indépendante* »¹³. Le Tribunal avait alors indiqué que « *si l'AMM pour tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires ainsi que pour toute modification et extension d'un médicament initial est incluse dans l'autorisation globale de mise sur le marché de celui-ci, l'octroi de l'AMM pour de tels développements ne donne pas*

⁷ Point 176 de l'arrêt commenté.

⁸ En ce qui concerne la jurisprudence de la Cour sur le sujet, voir notamment : CJCE, 3 décembre 1998, aff. C-368/96, *The Queen contre The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968* (représentée par *The Medicines Control Agency*), ex parte *Generics (UK) Ltd, The Wellcome Foundation Ltd et Glaxo Operations UK Ltd e.a.*, ECLI:EU:C:1998:583, points 43 à 53 et 56 ; CJCE, 29 avril 2004, aff. C-106/01, *The Queen, à la demande de Novartis Pharmaceuticals UK Ltd contre The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968* (représentée par *The Medicines Control Agency*), ECLI:EU:C:2004:245, points 57 à 60 ; CJCE, 9 décembre 2004, aff. C-36/03, *The Queen, à la demande de Approved Prescription Services Ltd contre Licensing Authority*, ECLI:EU:C:2004:781, points 25, 26 et 30.

⁹ 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), JOUE L 136 du 30/4/2004.

¹⁰ Trib. UE, 15 septembre 2015, aff. T-472/12, *Novartis Europharm Ltd contre Commission européenne*, ECLI:EU:T:2015:637, point 82.

¹¹ CJUE, 28 juin 2017, aff. jtes C-629/15 P et C-630/15 P, *Novartis Europharm Ltd contre Commission européenne*, ECLI:EU:C:2017:498, point 72.

¹² Trib. UE, 15 septembre 2015, aff. T-472/12, arrêt précité.

¹³ *Ibid.*, point 45.

lieu à une période de protection réglementaire des données indépendante »¹⁴. L'accès à certaines données et leur utilisation peuvent être très pertinentes dans le cadre du développement de médicaments génériques. Si, en principe, une demande d'AMM auprès de l'autorité compétente d'un État membre doit être accompagnée de nombreux documents dont les résultats d'essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques, l'article 10 §1 de la directive 2001/83/CE prévoit une dérogation à cette règle et établit, entre autres, que « *le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté* »¹⁵. Il s'agit là d'une procédure d'AMM dite « abrégée » dont l'objectif est de permettre une économie du temps et des coûts qui auraient été nécessaires pour obtenir de tels résultats et d'éviter la multiplication des essais sur l'homme ou l'animal¹⁶.

Dans la présente affaire, le Tribunal doit donc déterminer si le Fumaderm et le Tecfidera relèvent de la même autorisation globale de mise sur le marché : se pose donc la question de savoir si une association médicamenteuse préalablement autorisée et un médicament dont la seule substance active est un composant de cette association appartiennent à la même autorisation globale de mise sur le marché. De la solution apportée à cette interrogation découlera et le bénéfice ou l'absence de bénéfice pour Biogen Idec d'une période de protection des données intégrale.

La requérante reproche notamment à la Commission de ne pas avoir vérifié s'il était établi que les sels de MEF avaient, d'un point de vue thérapeutique, une activité pertinente au sein du Fumaderm (la présence de sels de MEF étant l'élément permettant de faire la distinction entre le Fumaderm et le Tecfidera). Pour l'EMA, en revanche, l'effet thérapeutique tant du DMF que du MEF au sein du Fumaderm a été apprécié par l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand et, en l'absence d'un tel effet, le Fumaderm n'aurait pas pu être autorisé en tant qu'association médicamenteuse. En outre, en vertu du principe de reconnaissance mutuelle, il n'appartiendrait ni à la Commission ni à l'EMA (sauf circonstances exceptionnelles) de revoir l'évaluation d'une autorité réglementaire nationale dans le cadre de l'examen d'une demande d'AMM.

Le Tribunal, toutefois, refuse une telle interprétation du principe de reconnaissance mutuelle. Il rappelle certes que, en ce qui concerne la procédure de reconnaissance mutuelle

¹⁴ *Ibid.*, point 46.

¹⁵ L'article 10 §1 précise également qu'« [u]n médicament générique autorisé en vertu de la présente disposition ne peut être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence ». Cette période « est portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes ».

¹⁶ Point 176 de l'arrêt commenté.

prévue à l'article 28 §2 de la directive 2001/83¹⁷, la Cour¹⁸ a déjà jugé qu'un État membre n'a pas la possibilité « de se livrer à une nouvelle appréciation des données relatives à la similitude essentielle qui ont amené l'État membre de référence à accepter une demande abrégée »¹⁹ (« en dehors même de l'hypothèse d'un risque pour la santé publique visée à l'article 29 de ladite directive »²⁰). Il en va de même dans le cadre de la procédure décentralisée prévue à l'article 28 §3 de la directive²¹. Cette dernière suppose l'élaboration d'un projet de rapport d'évaluation, d'un projet de résumé des caractéristiques du produit et d'un projet d'étiquetage et de notice du médicament par l'État de référence et leur transmission aux autres États membres concernés, lesquels disposent d'un certain délai pour les approuver²². Lorsque l'État de référence constate l'accord général des autres États membres, il clôt la procédure et chaque État membre adopte une décision en conformité avec les documents approuvés²³. Or, selon la jurisprudence de la Cour²⁴ rappelée par le Tribunal, « une fois constaté l'accord général des États membres [...], les autorités compétentes de ces États membres ne sauraient avoir la possibilité, lors de l'adoption de leur décision relative à la mise sur le marché de ce médicament sur leur territoire, de remettre en cause le résultat de cette procédure »²⁵. Cependant, le Tribunal note que ces hypothèses, ainsi que la jurisprudence de la Cour, concernent les relations entre les autorités compétentes États membres²⁶ et non les relations entre ces dernières et l'EMA ou la Commission. Il ressort des missions – telles qu'identifiées dans le règlement n°726/2004 ou dans la directive 2001/83 – confiées à l'EMA, à la Commission ou au CHMP et de leur rôle dans les procédures conduisant à l'autorisation de la mise sur le marché d'un médicament au niveau de l'Union ou dans les États membres que « l'EMA et la Commission exercent une

¹⁷ Selon article 28 §2 de la directive 2001/83 : « Si le médicament a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, les États membres concernés reconnaissent l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande à l'État membre de référence, soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant. L'État membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande valide. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé approuvé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice sont transmis aux États membres concernés et au demandeur. »

¹⁸ Voir notamment CJCE, 16 octobre 2008, aff. C-452/06, *The Queen*, à la demande de *Synthon BV contre Licensing Authority of the Department of Health*, ECLI:EU:C:2008:565, point 31.

¹⁹ Point 223 de l'arrêt commenté.

²⁰ *Ibid.* Selon l'article 29 de la directive 2001/83 : « Si [...] un État membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons à l'État membre de référence, aux autres États membres concernés et au demandeur. Les éléments du désaccord sont immédiatement communiqués au groupe de coordination. »

²¹ Selon l'article 28 §3 de la directive 2001/83 : « Si le médicament n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le demandeur demande à l'État membre de référence de préparer un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice. L'État membre de référence élabore ces projets de documents dans un délai de cent-vingt jours à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux États membres concernés et au demandeur. »

²² Article 28 §4 de la directive 2001/83.

²³ Article 28 §5 de la directive 2001/83.

²⁴ CJUE, 14 mars 2018, aff. C-557/16, *Astellas Pharma GmbH*, ECLI:EU:C:2018:181, point 26. Voir Claire BORIES, « L'appréciation de la période de protection des données du médicament de référence dans le cadre d'une procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique : quel(s) pouvoir(s) des autorités compétentes – Arrêt de la CJUE du 14 mars 2018, *Astellas Pharma GmbH*, aff. C-557/16, ECLI:EU:C:2018:181 », *Bulletin DESAPS*, n°2, septembre 2018.

²⁵ Point 224 de l'arrêt commenté.

²⁶ Point 226 de l'arrêt commenté.

fonction particulière, qui n'est pas comparable à celle des autorités nationales »²⁷. Par conséquent, « [l]e principe de reconnaissance mutuelle [...] ne peut [...] pas faire obstacle à ce que, à la suite du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure centralisée, le CHMP examine les évaluations précédemment réalisées par une autorité nationale ou procède lui-même à une évaluation indépendante »²⁸. C'est d'autant plus le cas dans l'hypothèse où l'EMA, le CHMP et la Commission doivent se prononcer sur le fait de savoir si une association médicamenteuse préalablement autorisée et un médicament dont la seule substance active est un composant de cette association appartiennent à la même autorisation globale de mise sur le marché. En effet, une telle appréciation est d'une grande importance puisqu'elle emporte des conséquences sur la période de protection réglementaire des données relatives au médicament.

Dans la mesure où le Tribunal considère que ni l'EMA, ni la Commission n'étaient liées par la décision de l'autorité allemande, il y a lieu de déterminer les données dont elles disposaient au sujet du rôle du MEF dans l'association médicamenteuse du Fumaderm. Ayant examiné les éléments dont disposaient les autorités de l'Union, le Tribunal estime que *« les études cliniques examinées par le CHMP ne permettaient pas de conclure que l'administration du DMF en association avec le MEF produisait des effets différents de ceux obtenus par l'administration de DMF uniquement »²⁹. Il ajoute ensuite que, « lors de l'adoption de la décision d'exécution du 30 janvier 2014, l'EMA et la Commission disposaient ou pouvaient disposer de données de nature à priver de plausibilité l'hypothèse que le MEF jouait un rôle au sein du Fumaderm »³⁰. Dès lors, la Commission n'a pas analysé toutes les données pertinentes qu'elle aurait dû prendre en considération au moment de déterminer si le Tecfidera et le Fumaderm relevaient ou non de la même autorisation globale. La décision d'exécution de la Commission est ainsi entachée d'une erreur manifeste d'appréciation et doit être déclarée inapplicable. Par conséquent, en l'absence de fondement, la décision attaquée est annulée par le Tribunal.*

²⁷ Point 236 de l'arrêt commenté.

²⁸ *Ibid.*

²⁹ Point 265 de l'arrêt commenté.

³⁰ Point 273 de l'arrêt commenté.