Commentaire sous Trib. UE, 19 septembre 2019, *GE Healthcare A/S contre Commission européenne*, aff. T-783/17, ECLI:EU:T:2019:624

Mailis Baron,

Titulaire du Master 2 Juriste européen et du Diplôme Universitaire DESAPS

Dans la présente affaire, le Tribunal de l'Union européenne est saisi d'un recours tendant à l'annulation de la décision d'exécution de la Commission du 23 novembre 2017¹ en vertu de laquelle les Etats membres doivent suspendre les autorisations de mise sur le marché (ci-après AMM) délivrées pour des produits de contraste à base de gadolinium linéaire, dont l'omniscan, produit commercialisé par la requérante GE Healthcare (qui est notamment titulaire des AMM de ce produit dans quinze États membres).

L'omniscan s'administre par voie intraveineuse et est utilisé en tant qu'amplificateur de contraste dans le but d'améliorer les images produites dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ainsi que dans l'angiographie par résonance magnétique. Les produits de contraste à base de gadolinium linéaire permettent d'améliorer la visualisation des tumeurs et des lésions chez les patients et d'optimiser la précision du diagnostic de maladies chroniques telles que le cancer et les maladies cardiaques.

Au cours de l'année 2010, un lien entre ces produits et les fibroses néphrogéniques systémiques chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère a été constaté par le Comité des médicaments à usage humain (ci-après CHMP). Des mesures de gestion des risques ont alors été adoptées, comme par exemple des avertissements figurant dans les informations sur ces produits mais également des restrictions à l'utilisation et des contre-indications pour les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Le 14 janvier 2016, à la suite de l'évaluation des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité (RPAS) consacrée aux produits de contraste à base de gadolinium, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (ci-après PRAC) a estimé que le rapport bénéfice-risque demeurait positif, bien que ces rapports aient mis en évidence l'existence d'une rétention du gadolinium dans le corps humain et, plus précisément, dans le cerveau, après injection. Le PRAC a ainsi recommandé d'ajouter cette accumulation tout comme la rétention de gadolinium dans le cerveau sur le plan de la gestion des risques.

Le 9 mars 2016, par application de la procédure de saisine inscrite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE², la Commission a saisi le CHMP afin de demander le réexamen des produits de contraste à base de gadolinium dans le but d'une réévaluation de la balance bénéfice/risque. L'objectif était dès lors de déterminer si les AMM desdits produits devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

¹ Décision d'exécution C(2017) 7941 final, concernant, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83, les autorisations de mise sur le marché de produits de contraste contenant du gadolinium à usage humain qui contiennent une ou plusieurs des substances actives « acide gadobénique, gadobutrol, gadodiamide, acide gadopentétique, acide gadotérique, gadotéridol, gadoversétamide et acide gadoxétique ».

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.

Un an après, le PRAC a rendu une première recommandation préconisant la suspension de l'AMM de l'omniscan, suspension confirmée dans une seconde recommandation quelques mois après à la suite d'une contestation de la part de la requérante. Le PRAC a estimé que le rapport bénéfice-risque des produits de contraste à base de gadolinium linéaire n'était plus favorable, en raison de « *l'existence de produits de substitution et de l'existence de préoccupations graves en ce qui concerne de potentiels troubles neurologiques, ainsi que des risques déjà associés à l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire, y compris le risque significatif de fibrose néphrogénique systémique et d'apparition de plaques cutanées* »³. La recommandation du PRAC a été transmise au CHMP. Bien que ce dernier se soit montré moins alarmé sur les risques liés à l'administration des produits en question, la Commission a décidé, le 23 novembre 2013, de suspendre les AMM de ces produits au sein des Etats Membres. Cette décision d'exécution fait l'objet d'un recours en annulation introduit par la requérante.

La réquerante invoque cinq moyens à l'appui de son recours. Les deux premiers sont tirés de la violation du principe de précaution et de l'article 116 de la directive 2001/83/CE disposant que « *les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient une AMM lorsqu'il est considéré que le médicament est nocif [dans des conditions normales d'utilisation], que l'effet thérapeutique fait défaut, que le rapport bénéfice-risque n'est pas favorable ou que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée* »⁴. En effet, la requérante met en avant le fait que les risques d'effets indésirables d'ordre neurologique liés à l'utilisation du gadolinium linéaire ne présentent pas un caractère plausible, alors que le principe de précaution requiert qu'un risque pour la santé publique ait un tel caractère plausible. En outre, la requérante allègue qu'il incombe aux autorités compétentes de prendre en compte les bénéfices apportés par l'omniscan, en particulier pour l'imagerie de perfusion myocardique et en matière de réactions d'hypersensibilité. Cependant, le Tribunal note que « *[t]out en reconnaissant que des effets neurologiques indésirables, tels que des troubles cognitifs ou moteurs, n'avaient pas été démontrés, le CHMP a admis l'existence d'un risque d'effet indésirable et d'interaction avec des maladies* »⁵. Il a rappelé, en outre, que « *le principe de précaution habilite en cas d'incertitude les autorités compétentes à prendre des mesures appropriées en vue de prévenir certains risques potentiels pour la santé publique, la sécurité et l'environnement sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées* »⁶. Les deux premiers moyens sont, par conséquent, rejetés.

Le troisième moyen invoqué porte sur la violation du principe d'égalité de traitement et de non-discrimination, la requérante considérant que ses concurrents ont bénéficié d'un traitement favorable pour les produits de contraste dont ils détiennent l'AMM. En effet, à la différence des produits de contraste à base de gadolinium linéaire (comme l'omniscan), les produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique n'ont pas vu leur AMM suspendue. En outre, les AMM de certains produits à base de gadolinium linéaire (tels que le magnevist, le

³ Trib. UE, 19 septembre 2019, *GE Healthcare A/S contre Commission européenne*, aff. T-783/17, ECLI:EU:T:2019:624, point 13.

⁴ Trib. UE, 19 septembre 2019, aff. T-783/17, arrêt précité, point 43.

⁵ Trib. UE, 19 septembre 2019, aff. T-783/17, arrêt précité, point 89.

⁶ Trib. UE, 19 septembre 2019, aff. T-783/17, arrêt précité, point 87.

multihance et le primovist) n'ont pas non plus été suspendues.

Toutefois, le Tribunal confirme la distinction effectuée entre les produits à base de gadolinium linéaire et ceux à base de gadolinium macrocyclique en indiquant que « *le PRAC a constaté que des données scientifiques, d'une part, montraient que le cerveau retient plus longtemps les produits de contraste à base de gadolinium linéaire que ceux à base de gadolinium macrocyclique et, d'autre part, permettaient de conclure que l'exposition au gadolinium linéaire présente potentiellement, en raison de sa stabilité inférieure, un risque de toxicité par rapport au gadolinium macrocyclique* »⁷. Le Tribunal relève également une différence dans l'administration entre l'omniscan et le magnevist, les patients n'étant soumis en général qu'à une seule exposition au magnevist et à une dose plus faible que pour l'omniscan). Quant au multihance et au primovist, ils présentent tous deux un avantage pour certains usages déterminés pour lesquels les autres produits à base de gadolinium ne sont pas utilisables. Dès lors, le troisième moyen est considéré comme non fondé.

Le quatrième moyen est tiré de la méconnaissance du principe de proportionnalité, la requérante mettant en doute le caractère nécessaire de la suspension de l'AMM de l'omniscan. Cet argument est contredit par le Tribunal qui considère que la décision de suspension n'est pas disproportionnée, quand bien même les produits de contraste à base de gadolinium ont été largement inoculés sans que des effets indésirables d'ordre neurologiques aient été mis en évidence.

Enfin, par son cinquième moyen tiré de la violation du principe de bonne administration, la requérante conteste, tout d'abord, l'impartialité de la procédure et allègue, ensuite, que les instances concernées n'ont pas procédé à un examen complet de l'ensemble des informations soumises. Les deux griefs sont rejetés par le Tribunal qui rejette également le recours dans son ensemble et condamne GE Healthcare A/S aux dépens.

La décision rendue par le Tribunal décidant du maintien de la suspension d'AMM met notamment en lumière l'importance du principe de précaution en matière de santé, notamment après la délivrance d'une AMM, dans le cadre de la pharmacovigilance. En effet, le principe de précaution, en tant que principe général du droit communautaire⁸, est un outil majeur dans le cadre de la prévention de risques sanitaires liés à la mise sur le marché des médicaments puisque certains effets secondaires de ces derniers peuvent apparaître sans qu'ils n'aient été anticipés par les fabricants. Par la mise en œuvre de ce principe, les autorités concernées sont habilitées à prendre des mesures appropriées dans le but de prévenir certains risques potentiels pour la santé publique, la sécurité et l'environnement, sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées. La protection de la santé publique doit d'ailleurs « *se voir reconnaître une importance prépondérante par rapport aux considérations économiques* »⁹.

⁷ Trib. UE, 19 septembre 2019, aff. T-783/17, arrêt précité, point 127.

⁸ TPI, 26 novembre 2002, *Artegodan e.a. contre Commission*, aff. T-74/00, ECLI:EU:T:2002:283, point 184.

⁹ Trib. UE, 19 septembre 2019, aff. T-783/17, arrêt précité, point 160.