

Agence européenne des médicaments et impartialité des experts

Commentaire sous Trib. UE, 28 octobre 2020, aff. T-594/18, *Pharma Mar SA contre Commission européenne*, ECLI:EU:T:2020:512

Marianne FARES

Titulaire du Master 2 Juriste européen et du DU DESAPS

Étudiante à l'Institut d'Etudes Judiciaires de Toulouse

En 2012, la Cour des comptes européenne observait « *un certain nombre de cas supposés relever de conflits d'intérêts et impliquant des agences de l'UE* »¹.

C'est précisément sur la question de potentiels conflits d'intérêts de certains experts intervenant dans la procédure d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) que porte le présent arrêt du Tribunal de l'Union européenne en date du 28 octobre 2020², au terme duquel le Tribunal a annulé la décision de refus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Commission, au motif que, « *en raison de l'influence potentielle du GSC³ sur le déroulement et l'issue de la procédure d'AMM* » et de la participation de deux experts au GSC, dont l'impartialité a pu être remise en question, « *la procédure ayant abouti à l'adoption de la décision attaquée n'offrait pas de garanties suffisantes pour exclure tout doute légitime quant à un éventuel préjugé* » (point 84).

À titre liminaire, il convient de rappeler que l'Agence européenne des médicaments (EMA), dont le rôle est de « *garantir l'évaluation scientifique, le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE* », compte, notamment, des « *comités scientifiques et plusieurs groupes de travail, auxquels participent des milliers d'experts de toute*

¹ Cour des comptes européenne, *La gestion des conflits d'intérêts dans une sélection d'agences de l'UE*, Rapport spécial n° 15, 2012, p. 9.

² Trib. UE (sixième chambre), 28 octobre 2020, *Pharma Mar SA contre Commission européenne*, aff. T-594/18, ECLI:EU:T:2020:512.

³ Groupe Scientifique Consultatif sur l'oncologie (GSC).

l'Europe »⁴. Or, il a été constaté à plusieurs reprises que « *les multi-appartenances des experts* »⁵, dans la mesure où ces derniers peuvent potentiellement avoir des liens avec l'industrie pharmaceutique, sont susceptibles d'engendrer des situations de conflit d'intérêts.

Dans les faits, la requérante, « *une société active dans le domaine de la recherche sur l'oncologie* », a présenté à l'EMA une demande d'AMM pour le médicament Aplidin, médicament ayant préalablement été désigné « *comme médicament orphelin pour le traitement du myélome multiple* » (point 1). À la suite de l'avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommandant à la Commission de rejeter la demande d'AMM, la requérante a sollicité un réexamen de la demande, dans le cadre duquel cette dernière a également demandé la consultation d'un groupe scientifique consultatif sur l'oncologie (GSC).

Or, parmi les membres du GSC, figuraient deux professeurs possédant des liens avec un institut universitaire ainsi qu'avec un hôpital universitaire sur lequel l'institut semble exercer une influence. En effet, la Commission a établi que, d'une part, « *le premier professeur était employé par l'institut, au sein duquel il dirigeait une chaire professorale, et par l'hôpital universitaire au sein duquel il exerçait des fonctions de consultant en oncologie* » et que, d'autre part, « *le second professeur était employé tant par l'institut que par l'hôpital universitaire où il exerçait en tant que médecin spécialiste en hématologie* » (point 56) et était impliqué dans le développement de médicaments concurrents à l'Aplidin (point 37).

À l'issue de la procédure de réexamen, le CHMP a confirmé son précédent avis et la Commission a adopté une décision de refus quant à la demande d'AMM présentée par la requérante, décision contre laquelle la requérante a introduit un recours devant le Tribunal.

Parmi les points de désaccord entre la requérante et la Commission, la question de la qualification juridique de l'hôpital universitaire a pu être soulevée, ainsi que la question de l'existence de conflits d'intérêts.

Il conviendra donc d'observer, dans un premier temps, les précisions apportées par le Tribunal quant à l'appréciation de la notion d'entreprise pharmaceutique (I), avant de s'intéresser,

⁴ Site web officiel de l'Union européenne : [Agence européenne des médicaments \(EMA\) | Union Européenne \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/).

⁵ Cécile ROBERT, « Les groupes d'experts dans le gouvernement de l'Union européenne. Bilans et perspectives de recherche », *Politique européenne*, vol. 32, no. 3, 2010, pp. 7-38.

dans un second temps, à l'existence d'un doute légitime quant à une situation de conflit d'intérêts (II).

I- Précisions quant à la notion d'entreprise pharmaceutique : la question de l'hôpital universitaire

La politique de l'EMA concernant le traitement des intérêts concurrents des membres des comités scientifiques et des experts du 6 octobre 2016, en son point 3.2.2, définit les entreprises pharmaceutiques comme étant « *[t]oute personne physique ou morale ayant pour vocation de découvrir, mettre au point, produire, commercialiser et/ou distribuer des médicaments* ». Par ailleurs, il est prévu que « *les personnes physiques ou morales qui ne relèvent pas de cette définition mais qui [...] contrôlent [...] sont contrôlées par ou [...] sont placées sous le contrôle commun d'une entreprise pharmaceutique sont considérées comme des entreprises pharmaceutiques aux fins de la présente politique* ». À cet égard, il est précisé que ce contrôle peut être caractérisé par « *une participation majoritaire dans une entreprise pharmaceutique* » ou par l'exercice d'« *une influence considérable dans les processus décisionnels d'une telle entreprise* ». En revanche, demeurent exclus du champ de la définition d'entreprise pharmaceutique « *les chercheurs indépendants et les instituts de recherche, y compris les universités et les sociétés savantes* » (point 53).

Dans la présente affaire, la question de la qualification juridique de l'hôpital universitaire semble poser problème, dans la mesure où « *les parties s'opposent quant à l'application à l'hôpital universitaire de l'exclusion figurant au dernier alinéa de la définition d'entreprise pharmaceutique* » (point 58).

En effet, alors que la requérante affirme que « *cette exclusion doit [...] faire l'objet d'une interprétation stricte et qu'elle ne saurait donc être étendue aux hôpitaux universitaires* », la Commission estime, quant à elle, que « *l'hôpital universitaire doit être assimilé à un institut de recherche au sens de ladite politique et, à ce titre, exclu [de la définition d'entreprise pharmaceutique]* » (point 58).

Il convient de préciser qu'en l'espèce, il a été établi que « *l'hôpital universitaire abrite un centre de thérapie cellulaire* » qui « *réalise des essais cliniques à la demande d'entreprises*

pharmaceutiques » et qui « *fabrique des médicaments en sous-traitance pour le compte d'entreprises pharmaceutiques* » (point 59).

Le problème qui se pose est alors celui de savoir si l'hôpital universitaire, ne faisant pas l'objet d'une exclusion expresse de la définition d'entreprise pharmaceutique au sens de la politique du 6 octobre 2016, peut, néanmoins, dans la mesure où il est susceptible d'exercer une influence ou un contrôle sur un centre de thérapie cellulaire répondant à la définition d'entreprise pharmaceutique, être assimilé à une telle entreprise.

Dans l'affaire au principal, le Tribunal semble aller dans le sens de la requérante quant à la qualification juridique de l'hôpital universitaire en considérant qu'il existe « *des éléments sérieux [...] susceptibles d'établir que le centre de thérapie cellulaire, lequel est une entreprise pharmaceutique au sens de la politique du 6 octobre 2016, dépend de l'hôpital universitaire qui en assure la gestion et que, partant, ce centre est placé sous le contrôle de cet hôpital* » (point 63). Ainsi, au regard de la définition posée par la politique du 6 octobre 2016, le Tribunal affirme que « *la circonstance qu'une personne physique ou morale, indépendamment de ses finalités principales, contrôle une entreprise pharmaceutique suffit à considérer cette personne comme étant elle-même une entreprise pharmaceutique, sans qu'il y ait lieu de distinguer entre ses différentes activités* » (point 61).

Il apparaît cependant intéressant de noter que la politique de l'EMA du 6 octobre 2016 a récemment fait l'objet d'une révision aboutissant à une nouvelle politique entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2021.

Il est ainsi possible de constater, au point 3.2.1 de cette nouvelle politique, que la définition des entreprises pharmaceutiques a fait l'objet de modifications, notamment pour ce qui concerne l'alinéa relatif aux exclusions de la définition d'entreprise pharmaceutique. En effet, désormais, cet alinéa prévoit que, en plus des chercheurs indépendants et des instituts de recherche, sont également exclus de la définition d'entreprise pharmaceutique « *les hôpitaux* »⁶.

Ainsi, compte tenu de l'intégration explicite des hôpitaux au titre des exclusions de la définition d'entreprise pharmaceutique, il apparaît légitime de se demander si la décision du

⁶ Agence européenne des médicaments (EMA), *Politique de l'EMA concernant le traitement des intérêts concurrents des membres des comités scientifiques et des experts*, 11 juin 2020, EMA/MB/89351/2020 (entrée en vigueur : 1^{er} janvier 2021). Consultable sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-44-european-medicines-agency-policy-handling-competing-interests-scientific-committees_en-0.pdf (point 3.2.1).

Tribunal aurait pu différer dans le cas où elle aurait été prise sur le fondement des nouvelles dispositions découlant de la politique de l'EMA du 1^{er} janvier 2021, notamment dans la mesure où la qualification d'entreprise pharmaceutique reconnue à l'hôpital semble avoir joué un rôle dans l'appréciation de l'existence d'un doute légitime quant à une situation de conflit d'intérêts. En effet, c'est ce qui semble découler de l'affirmation du Tribunal selon laquelle le lien d'emploi entre les deux experts et l'hôpital universitaire faisait partie des raisons pour lesquelles « *la procédure ayant abouti à l'adoption de la décision attaquée n'offrait pas de garanties suffisantes pour exclure tout doute légitime quant à un éventuel préjugé* » (point 84).

II- L'existence d'un doute légitime quant à une situation de conflit d'intérêts

En l'espèce, « *la requérante conteste la participation au vote de deux experts du GSC au motif [qu'ils] auraient déclaré des intérêts incompatibles avec un examen impartial de la demande d'AMM* » (point 35).

Il y a lieu, à titre liminaire, de rappeler la définition du conflit d'intérêt telle qu'établie par la Commission européenne dans ses lignes directrices de 2013, relatives à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts dans les agences décentralisées de l'Union européenne, qui prévoit qu'« *un conflit d'intérêts fait généralement référence à une situation où l'impartialité et l'objectivité d'une décision, d'un avis ou d'une recommandation d'une agence sont ou pourraient être perçues comme étant compromises par un intérêt personnel détenu ou confié à une personne donnée* »⁷. La Commission précise, en outre, qu'un tel intérêt personnel peut notamment consister en un « *emploi additionnel* », voire même en un « *emploi précédent* »⁸.

Il convient également de rappeler que « *l'un des éléments fondamentaux de la gestion des conflits d'intérêts est la déclaration d'intérêts, dans laquelle les individus décrivent leur situation personnelle en matière de conflit d'intérêts* »⁹.

⁷ Commission européenne, *Lignes directrices relatives à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts dans les agences décentralisées de l'Union européenne*, 10 décembre 2013 (https://europa.eu/european-union/sites/europaeu/files/docs/body/2013-12-10_guidelines_on_conflict_of_interests_en.pdf) : « A conflict of interest generally refers to a situation where the impartiality and objectivity of a decision, opinion or recommendation of an Agency is or might be perceived as being compromised by a personal interest held or entrusted to a given individual ».

⁸ Ibid.

⁹ Cour des comptes européenne, *La gestion des conflits d'intérêts dans une sélection d'agences de l'UE.*, op. cit.

En l'espèce, la requérante reproche à l'EMA de ne pas avoir correctement analysé les déclarations d'intérêts des deux experts, dans la mesure où l'Agence aurait omis de tirer parti des informations accessibles par le biais du site Internet de l'institut et donc publiques (point 55).

À cet égard, il apparaît intéressant de noter que, déjà en 2012, la Cour des comptes européenne avait pu constater que « *les agences [...] ne tirent pas toujours parti d'informations fournies par les personnes concernées et facilement accessibles (les CV, les déclarations d'intérêts antérieures, les informations disponibles dans les médias, etc.) pour contrôler les déclarations d'intérêts* », rajoutant qu'il était apparu « *un certain nombre de cas où un examen de ces informations aurait permis de détecter des problèmes* »¹⁰.

En l'espèce, le Tribunal a considéré que le fait que l'hôpital universitaire employait les deux experts du GSC était de nature à « *susciter un doute légitime quant à une situation de conflit d'intérêts* » (point 65).

En effet, le Tribunal a rappelé le point 4.2.1.2 de la politique du 6 octobre 2016 qui prévoit que « *l'emploi d'une personne par une entreprise pharmaceutique au cours de son mandat ou au cours de la mission qui lui a été confiée au sein de l'EMA ou l'existence d'intérêts financiers de cette personne dans l'industrie pharmaceutique sont incompatibles avec son implication dans les activités de l'EMA* » (point 52).

À ce propos, il est intéressant de noter que la nouvelle politique de l'EMA du 1^{er} janvier 2021 a modifié le point 4.2.1.2 susmentionné, qui intègre désormais, au titre des incompatibilités qu'il prévoit et en plus de l'emploi et des intérêts financiers dans une entreprise pharmaceutique, notamment, l'emploi ou des intérêts financiers dans « *le secteur de la biotechnologie ou le secteur des dispositifs médicaux* »¹¹.

Dans la présente affaire, le Tribunal a estimé « *que le lien d'emploi entre [les deux experts] et l'hôpital universitaire peut être de nature à apparaître, aux yeux des tiers, comme susceptible d'affecter leur indépendance en la matière en tant que l'hôpital universitaire participe, par le biais [du centre de thérapie cellulaire], au développement d'un médicament concurrent de l'Aplidin* » (point 67), à savoir le médicament CellProtect, également utilisé dans le traitement du myélome

¹⁰ Ibid.

¹¹ Agence européenne des médicaments (EMA), *Politique de l'EMA concernant le traitement des intérêts concurrents des membres des comités scientifiques et des experts*, op. cit.

multiple et qui répond à la définition de biotechnologie¹² en ce qu'il est composé d'un type de globules blancs¹³.

Sur l'apparence de conflit d'intérêt, la Commission européenne a pu préciser, dans ses lignes directrices de 2013, que « *l'apparence de conflit d'intérêts peut constituer un risque pour la réputation de l'agence, même si elle s'avère sans fondement* », et que, par conséquent, « *un risque de conflit d'intérêts apparent doit être traité comme s'il s'agissait d'un conflit réel* », en tenant néanmoins compte « *de la proportionnalité, d'antécédents spécifiques, de tous les faits pertinents et des circonstances atténuantes* »¹⁴.

Le Tribunal rappelle ainsi qu'« *il n'est pas requis d'établir l'existence d'un manque d'impartialité. Il suffit qu'un doute légitime à cet égard existe et ne puisse pas être dissipé* » (point 68).

En outre, le Tribunal a pu prendre en considération le rôle du GSC dans la procédure, précisant, sur ce point, que « *l'avis du GSC a pu avoir une influence sur le déroulement et l'issue de la procédure ayant conduit à l'édition de la décision attaquée* » (point 80).

Par ailleurs, le Tribunal s'est également attaché à apprécier le rôle des experts en cause et notamment le rôle du premier professeur, vice-président du GSC, chargé, à ce titre, de proposer une liste d'experts additionnels au CHMP et de « *s'assurer de l'absence de conflits d'intérêts concernant les experts en amont de la réunion du groupe* » (point 82), entre autres missions. Le Tribunal confirme alors, à cet égard, que « *le premier professeur disposait d'une responsabilité propre dans le cadre de cette procédure d'avis, incluant celle de proposer des experts additionnels, dont le second professeur, également employé par l'hôpital universitaire* » (point 83).

Au regard de la nouvelle politique de l'EMA du 1^{er} janvier 2021, deux interrogations semblent subsister.

¹² Le Dictionnaire de l'Académie Française définit la biotechnologie comme étant « *l'ensemble des techniques qui utilisent des organismes pour la production ou la transformation de substances à l'échelle industrielle* ».

¹³ Agence européenne des médicaments (EMA) – Site internet officiel : [EU/3/17/1918 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/fr).

¹⁴ Commission européenne, *Lignes directrices relatives à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts dans les agences décentralisées de l'Union européenne*, op. cit.

D'une part, étant donné que l'hôpital fait désormais l'objet d'une exclusion expresse de la définition d'entreprise pharmaceutique, il est possible de se demander si ce dernier pourra tout de même être qualifié d'entreprise pharmaceutique en raison du contrôle exercé sur le centre de thérapie cellulaire, notamment dans la mesure où, en l'espèce, il est précisé que les parties *« s'accordent sur le fait que l'hôpital universitaire relèverait de la définition d'entreprise pharmaceutique donnée par la politique du 6 octobre 2016 si celui-ci contrôlait une telle entreprise »* (point 58).

D'autre part, dans le cas où l'hôpital ne pourrait désormais plus être qualifié d'entreprise pharmaceutique au regard de l'exclusion dont il fait l'objet, rendant ainsi inopérante l'incompatibilité des intérêts des experts avec les activités de l'EMA en raison de leur emploi par une entreprise pharmaceutique, la question se pose de savoir si, dans la mesure où l'un des experts est impliqué dans le développement du CellProtect, qui répond à la définition de biotechnologie, un tel lien ne pourrait pas rendre sa participation incompatible au regard de l'extension des incompatibilités aux situations dans lesquelles un expert aurait un lien d'emploi ou des intérêts financiers dans le *« secteur de la biotechnologie »*.

Autrement dit, au lieu d'être fondée sur l'emploi de l'expert par une entreprise pharmaceutique (dans le cas où l'hôpital ne serait plus qualifié d'entreprise pharmaceutique), l'incompatibilité pourrait-elle désormais être fondée sur l'emploi dudit expert dans le secteur de la biotechnologie (en raison de son implication dans le développement du médicament CellProtect) ?

Davantage de précisions seraient susceptibles d'être apportées par la Cour de justice de l'Union européenne à l'occasion de deux pourvois¹⁵ formés à la suite de la décision du Tribunal.

¹⁵ Affaire C-6/21 P et affaire C-16/21 P.