

**Commentaire sous l'arrêt du Trib. UE, 19 décembre 2019, *Vanda Pharmaceuticals Ltd contre Commission européenne*, aff. T-211/18,  
ECLI:EU:T:2019:892**

*Philippine Domergue,  
Étudiante en Master 2 Droit de la santé et de la protection sociale,  
Université Toulouse 1 Capitole*

L'entreprise Vanda Pharmaceuticals Ltd est titulaire d'une autorisation de mise sur le marché (ci-après AMM), aux Etats-Unis, concernant le médicament Fanaptum dont la substance active est l'ilopéridone. Ce médicament est indiqué pour le traitement des symptômes de la schizophrénie chez l'adulte, il appartient à la famille des antipsychotiques de « deuxième génération ».

Le 4 décembre 2015, cette entreprise a introduit une demande d'AMM centralisée auprès de l'Agence européenne des médicaments (ci-après EMA). Le 20 juillet 2017, le comité des médicaments à usage humain (ci-après CHMP), éclairé d'un groupe scientifique consultatif et après avoir entendu la requérante, a émis un avis négatif et a adopté un rapport d'évaluation recommandant un refus d'AMM pour le Fanaptum. Le 27 juillet 2017, la requérante a demandé un réexamen par l'EMA de l'avis négatif du CHMP. Le 30 octobre 2017, un autre groupe scientifique consultatif a été constitué afin de traiter les questions soulevées par le CHMP au cours de la procédure de réexamen concernant l'ilopéridone. Le 6 novembre 2017 la requérante a reçu un rapport conjoint sur les motifs invoqués à l'appui de la procédure de réexamen daté du 11 octobre ainsi que le procès-verbal de la réunion du second groupe scientifique. Le 7 novembre 2017, la requérante a donné des explications sur sa demande de réexamen au CHMP. Le 9 novembre ont été communiqués à la requérante deux documents, l'avis du CHMP et le rapport d'évaluation, tous deux négatifs.

Le 15 janvier 2018, la Commission européenne a adopté une décision d'exécution<sup>1</sup> de refus d'AMM au titre du règlement n°726/2004 pour le « Fanaptum-ilopéridone ». Cette décision d'exécution dans son annexe I – correspondant à l'avis du CHMP – indique notamment que « [c]ompte tenu de toutes les données cliniques et non cliniques disponibles [...] l'ilopéridone possède un potentiel arythmogène considérable en fonction de l'exposition » (point 16) et que les mesures proposées pour pallier ce risque ne sont pas appropriées. La Commission considère, par conséquent, que « la sécurité de l'ilopéridone n'a pas été démontrée de façon suffisante » et ajoute que « l'efficacité de l'ilopéridone est modérée » (point 16). Elle note, en effet, que « le médicament a montré un délai d'action lent, ce qui constitue une préoccupation majeure pour le traitement d'une exacerbation aiguë de la schizophrénie. Par conséquent [...] il est impossible d'identifier la population de patients pour laquelle le bénéfice du traitement serait considéré comme supérieur aux problèmes de sécurité majeurs » (point 16).

---

<sup>1</sup> Décision d'exécution de la Commission C(2018) 252 final du 15 janvier 2018 refusant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 726/2004 pour le « Fanaptum — ilopéridone », un médicament à usage humain.

Le 26 mars 2018, la requérante a introduit un recours devant le Tribunal de l'Union européenne tendant à annuler, d'une part, la décision d'exécution de la Commission et, d'autre part, l'avis et le rapport d'évaluation du CHMP du 9 novembre 2017. La requérante invoque cinq moyens à l'appui de son recours (point 40). La requérante argue tout d'abord que l'évaluation des risques de l'arythmie potentiellement causée par l'ilopéridone est entachée d'un défaut de motivation, d'une erreur manifeste d'appréciation et d'une violation du principe d'égalité de traitement. En outre, selon la requérante, l'évaluation des mesures de minimisation des risques (ci-après MMR) serait également entachée d'un défaut de motivation, d'une erreur manifeste d'appréciation ainsi que d'une violation du principe de proportionnalité, énoncé à l'article 5, paragraphes 1 et 4, TUE, et du principe d'égalité de traitement. Selon le troisième moyen, l'évaluation des conséquences du délai d'action lent de l'ilopéridone est entachée d'un défaut de motivation et d'une violation du principe de proportionnalité. Quatrièmement, l'obligation d'identifier une population pour laquelle l'ilopéridone donnerait de meilleurs résultats que d'autres produits viole les principes d'attribution et de proportionnalité ainsi que le principe d'égalité de traitement. La requérante affirme, en dernier lieu, que l'évaluation globale du rapport bénéfice-risque de l'ilopéridone est entachée d'une insuffisance de motivation et est manifestement erronée.

Le Tribunal de l'Union européenne doit ainsi statuer sur la légalité de la décision de refus d'AMM de la Commission concernant le Fanaptum dont le principe actif est l'ilopéridone. Par un arrêt en date du 19 décembre 2019, le Tribunal de l'Union Européenne rejette le recours formé contre la décision d'exécution de la Commission du 15 janvier 2018 en considérant notamment que les organes chargés de l'examen des demandes AMM ont correctement et suffisamment examiné les demandes de la requérante et motivé leur refus eu égard aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments.

Avant de rejeter un à un les moyens soulevés par la requérante, le Tribunal commence par rappeler que seules les mesures fixant définitivement les positions des différentes institutions constituent des actes attaquables en vertu de l'article 236 du TFUE (point 29)<sup>2</sup>. Ainsi, la requérante est seulement fondée à attaquer la décision d'exécution de la Commission et non l'avis et le rapport d'évaluation du CHMP qui ont pour seule finalité d'éclairer la Commission. Ces deux actes sont des « mesures intermédiaires » insusceptibles de faire l'objet d'un recours en annulation distinct et indépendant. Néanmoins, le Tribunal souligne également la spécificité de l'avis et du rapport du CHMP dans le cadre d'une demande d'AMM qui, bien qu'insusceptibles de recours indépendants, « [font] partie intégrante de la motivation de [la] décision [de la Commission], s'agissant notamment de l'évaluation scientifique du médicament en cause » (point 32)<sup>3</sup>.

Le Tribunal de l'Union européenne, dans une approche pédagogique, rappelle à titre liminaire à la fois les caractéristiques de la procédure centralisée et la nature et la portée de son contrôle juridictionnel en matière d'AMM des médicaments à usage humain (point 41). S'agissant de la

---

<sup>2</sup> Voir également : CJCE, 11 novembre 1981, *IBM c/ Commission*, aff. 60/81, EU:C:1981:264, point 10.

<sup>3</sup> Voir également : Trib. UE, 11 juin 2015, *Laboratoires CTRS c/ Commission*, aff. T-452/14, EU:T:2015:373, point 60.

procédure, le Tribunal met en exergue l'importance, pour la délivrance d'une AMM, d'une évaluation scientifique, menée par l'EMA, du plus haut niveau possible de la qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments. Ainsi, conformément aux articles 1 et 26 de la directive 2001/83 et à l'article 12 du règlement n°726/2004 (lu à la lumière du considérant 14 dudit règlement), l'AMM est refusée s'il ressort du dossier présenté que le rapport bénéfice-risque du médicament est négatif (point 43). Ce rapport bénéfice-risque repose sur la comparaison entre les effets thérapeutiques d'un médicament donné et les risques pour la santé du patient ou pour la santé publique liés avec la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Il revient au demandeur, suivant une jurisprudence constante<sup>4</sup>, de démontrer l'innocuité et l'efficacité du médicament et donc un rapport bénéfice-risque favorable. Le Tribunal souligne que la délivrance d'une AMM doit reposer sur un standard élevé de protection de la santé publique, laquelle revêt « *une importance prépondérante par rapport aux considérations économiques* » (point 46)<sup>5</sup>.

S'agissant du contrôle juridictionnel, la Commission ayant pris sa décision sur l'avis du CHMP et le Tribunal ne pouvant substituer sa propre appréciation à celle de ce comité, le contrôle portera notamment sur l'erreur manifeste d'appréciation et « *[devra] s'exercer sur l'ensemble des considérations contenues dans cet avis et dans le rapport d'évaluation susmentionné* » (point 54).

En ce qui concerne l'examen des moyens invoqués par la requérante, le Tribunal se prononce, dans un premier temps, sur la motivation de la décision de refus quant à l'évaluation des risques liés au potentiel arythmogène que présente l'ilopéridone. L'avis et le rapport d'évaluation du CHMP démontrent, sur plusieurs dizaines de pages de conclusions scientifiques, que l'ilopéridone possède un potentiel arythmogène considérable en fonction de l'exposition et que les mesures de minimisation des risques proposées ne sont pas suffisantes eu égard aux risques d'arrêts cardiaques soudains et des problèmes de métabolisation et de dégradation du principe actif chez certains patients. Dès lors, comme l'a jugé le tribunal, il apparaît que l'avis et le rapport d'évaluation du CHMP (faisant partie intégrante de la décision attaquée) ne sont pas entachés d'un défaut de motivation et qu'ils indiquent de manière claire et non équivoque les motifs sur lesquels se fonde la décision de la Commission. Le Tribunal conclut également à l'absence d'erreur manifeste d'appréciation du CHMP : rappelons que le Tribunal est dans l'incapacité de lui substituer son appréciation, son contrôle consistant, entre autres, à vérifier si l'avis du CHMP et son rapport d'évaluation contiennent une motivation permettant d'apprécier les considérations sur lesquelles ils sont fondés et s'ils établissent un lien compréhensible entre les constatations médicales ou scientifiques et les conclusions qu'ils comportent. Selon les études précliniques et cliniques réalisées, il apparaît que l'ilopéridone comporte un risque potentiel pour les patients de nature à justifier un avis négatif. Par conséquent, d'après le Tribunal, « *il ne saurait être exigé du CHMP qu'il établisse l'existence d'un risque réel significatif* » (point 88). Le CHMP n'a pas commis d'erreur manifeste d'appréciation en parvenant « *à la conclusion qu'il existait une population de patients qu'un traitement à l'ilopéridone exposerait à des risques de sécurité réels et inacceptables* » (point 89). La

---

<sup>4</sup> Voir : TPI, 26 novembre 2002, *Artegodan e.a. c/ Commission*, aff. jtes T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00, EU:T:2002:283, points 187 et 188.

<sup>5</sup> CJUE, 19 avril 2012, *Artegodan c/ Commission*, aff. C-221/10 P, EU:C:2012:216, point 99.

position du Tribunal se comprend aisément eu égard à l'importance de la santé publique – et donc de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des médicaments – par rapport aux considérations économiques. En effet, les études cliniques, précliniques et les données post-commercialisation montraient, parmi les sujets traités avec le principe actif, plusieurs arrêts cardiaques et des cas de mort subite, principale raison du refus d'AMM.

Dans un second temps, le Tribunal s'attache aux mesures de minimisation des risques (ci-après MMR) qui sont cruciales en matière de pharmacovigilance. En effet, elles ont un objectif préventif en anticipant les effets indésirables des médicaments, par exemple les interactions médicamenteuses. Elles peuvent donc permettre la réduction des effets néfastes des médicaments et visent à optimiser une utilisation sûre et efficace de ceux-ci, revêtant ainsi une importance considérable. Le Tribunal, dans une démarche pédagogique et exhaustive, revient sur l'évaluation des MMR proposées pour l'ilopéridone. Celles-ci consistaient en des indications et des mises en garde classiques dans la notice d'utilisation et le résumé des caractéristiques du produit et en des mesures médicales d'accompagnement plus poussées tels le recours au génotypage et au suivi par ECG (point 121). Le Tribunal relève que de simples mesures de mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice du produit sont effectivement insuffisantes par rapport à la gravité des risques identifiés. En effet, ces mesures ne sont pas efficaces, elles constituent des mesures « classiques » car obligatoires pour tous les médicaments. En outre, le recours au génotypage n'est pas à même d'atténuer les risques de manière satisfaisante car il apparaît, d'après le rapport d'évaluation du CHMP, qu'il ne permet pas de déceler de manière suffisamment fiable les patients pour lesquels la prise d'ilopéridone est génératrice de risques importants et, en outre, que l'exposition à l'ilopéridone n'est pas le seul facteur lié à l'utilisation de l'ilopéridone susceptible d'entraîner des effets susceptibles d'avoir des conséquences mortelles sur les patients. Le Tribunal relève qu'il en va de même pour le recours à l'électrocardiogramme. Le CHMP avait pointé du doigt que les données recueillies par ECG étaient très variables d'un individu à l'autre et qu'il était donc impossible de « *définir une valeur qui pourrait servir d'alerte aux professionnels* » (point 141). Le Tribunal examine ensuite l'existence d'un lien compréhensible entre les constatations scientifiques portées à la connaissance de l'EMA et la recommandation négative de l'EMA concernant l'utilisation de l'ilopéridone comme médicament de « deuxième intention » (c'est-à-dire lorsque le traitement d'un patient par un autre médicament n'a pas donné satisfaction). Il affirme une nouvelle fois que le rapport bénéfice-risque a été jugé négatif et ce quelle que soit la population envisagée par la requérante (à savoir patients atteints de schizophrénie stabilisés ou patients en épisode de crise aiguë). Ainsi, même s'il existe toujours des besoins médicaux non satisfaits pour cette affection psychiatrique, l'ilopéridone n'est pas de nature à satisfaire aux exigences de sécurité étant donné qu'elle présente une « *propension faible, mais pas extrêmement faible, à provoquer des symptômes extrapyramidaux au sens large* » (point 146) alors que le médicament devrait avoir une propension nulle ou quasi nulle. De tous ces éléments, il ressort que le constat de l'insuffisance des MMR proposées pour l'ilopéridone n'est pas entaché d'un défaut de motivation ou d'erreurs manifestes d'appréciation. S'agissant du respect du principe de proportionnalité dans le cadre de l'évaluation des MMR, le Tribunal rappelle la définition du principe de proportionnalité qui implique que « *que les actes des institutions de l'Union soient aptes à réaliser les objectifs légitimes poursuivis par la*

*réglementation en cause et ne dépassent pas les limites de ce qui est nécessaire à la réalisation de ces objectifs* » (point 152). Ce principe de proportionnalité consiste notamment à préférer la mesure la moins contraignante et les conséquences de cette mesure ne doivent pas être démesurées par rapport au but visé<sup>6</sup>. Mais, en matière de santé publique, dans la mesure où l'autorité publique concernée est appelée à effectuer des appréciations complexes, les mesures pour être déclarées illégales doivent être manifestement inappropriées. Dès lors que les MMR proposées ne suffisaient pas à conclure à « *l'existence d'un rapport bénéfice-risque positif, le CHMP était inévitablement conduit à prononcer un avis défavorable à l'AMM de ce médicament* » (point 157). Par l'utilisation de l'adverbe « *inévitablement* », le Tribunal confirme bien que l'existence d'un rapport bénéfice-risque négatif entraîne le refus d'AMM. En effet, un tel refus est proportionné au regard du but visé à savoir la protection de la santé publique : effectivement, il n'existe pas de mesure moins contraignante susceptible de satisfaire aux exigences de sécurité sanitaire face à un médicament présentant des risques trop importants par rapport à ses avantages thérapeutiques et à son efficacité. La seule mesure propre à assurer la protection de la santé publique est de refuser la commercialisation dudit médicament sur le territoire des États membres. Il en va de même concernant la proportionnalité de la mesure consistant à refuser l'octroi d'une AMM pour une indication limitée, ce qui amène le Tribunal à rejeter le troisième moyen relatif à l'évaluation des conséquences du délai d'action lent de l'ilopéridone. En effet, il ressort du rapport du CHMP que l'ilopéridone « *a montré un délai d'action lent, ce qui constitue une préoccupation majeure pour le traitement d'une exacerbation aiguë de la schizophrénie. Par conséquent, et en tenant compte de la sécurité globale et du profil d'efficacité de l'ilopéridone, il est impossible d'identifier la population de patients pour laquelle le bénéfice du traitement serait considéré comme supérieur aux problèmes de sécurité majeurs* » (point 172). Ce constat confirme l'existence d'un rapport bénéfice-risque négatif. Et, de plus, « *il ne saurait valablement [...] être reproché [au CHMP] d'avoir enfreint le principe de proportionnalité en refusant d'accorder une AMM « limitée » pour [l'ilopéridone], cette dernière ne constituant pas une mesure « moins contraignante » et « appropriée » envisageable en vue de la réalisation des objectifs poursuivis* » (point 176).

Le contrôle du Tribunal porte ensuite sur le point de savoir si, comme le soutient la requérante, en exigeant d'elle la démonstration de la « *supériorité* » de l'ilopéridone par rapport aux autres médicaments de deuxième intention contre la schizophrénie, la décision attaquée enfreint le principe d'attribution, le principe de subsidiarité, le principe d'égalité de traitement et les dispositions du règlement n° 726/2004 (point 179). Or, le Tribunal remarque que « *c'est en réponse à l'argumentation de la requérante selon laquelle l'ilopéridone répondait à un « besoin médical non satisfait » [...] que le CHMP a été conduit à procéder à un examen comparatif des bénéfices que présentait sur le plan thérapeutique ce médicament par rapport à d'autres médicaments destinés au traitement des symptômes de la schizophrénie de deuxième génération actuellement sur le marché* » (point 184). Dès lors, les griefs tirés d'une violation des principes d'attribution et de subsidiarité, ainsi que ceux tirés d'une méconnaissance des dispositions du règlement n° 726/2004 sont dénués de fondement. L'avis négatif du CHMP reposait bien sur le rapport bénéfice-risque négatif de l'ilopéridone et non sur le résultat d'une comparaison opérée

---

<sup>6</sup> Voir : CJUE, 4 mai 2016, *Pilbox* 38, aff. C-477/14, EU:C:2016:324, point 48.

entre cette substance et des médicaments autorisés. En ce qui concerne le principe d'égalité de traitement, la requérante allègue que l'évaluation de l'ilopéridone réalisée par le CHMP s'est avérée beaucoup plus exigeante que celle portant sur d'autres médicaments destinés au traitement de la schizophrénie (tels que la lurasidone et le cisapride). Il convient de rappeler que le principe d'égalité de traitement suppose de ne pas traiter de manière différente des situations comparables. Selon le Tribunal, lorsque « *les données scientifiques relatives à la sécurité des médicaments sont différentes, il ne saurait être question de situations comparables* » (point 187). Ceci est particulièrement vrai pour des médicaments appartenant à des classes thérapeutiques différentes (ce qui est le cas de l'ilopéridone et du cisapride). Et quand bien même l'évaluation du rapport bénéfice-risque et l'identification des risques auraient été moins sévères pour d'autres médicaments, « *l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'innocuité d'un médicament doit se fonder sur un examen objectif des analyses scientifiques présentées à l'appui d'une demande d'AMM et non sur un examen comparatif des évaluations effectuées* » pour ces autres médicaments (point 189). De surcroît, il pourrait être ajouté que les connaissances scientifiques évoluent et un médicament contenant un principe actif déterminé et ayant obtenu une AMM quelques années auparavant peut très bien voir suspendre son AMM compte tenu des nouveaux risques qui pourraient être découverts grâce aux mécanismes de pharmacovigilance ou du fait du durcissement de la réglementation sanitaire. À titre d'exemple, le Tribunal donne une précision de la Commission, selon laquelle le sertindole (médicament également destiné au traitement de la schizophrénie), dont le rapport bénéfice-risque n'a, à la suite de la suspension de l'AMM le concernant, pas été réévalué depuis 2002, ne se retrouve dans aucun des médicaments autorisés selon la procédure centralisée depuis cette date (point 163).

À l'égard du cinquième moyen, le Tribunal finit par conclure que « *s'il est, certes constant qu'un important besoin médical subsiste dans les traitements pharmacologiques actuellement disponibles pour traiter les symptômes de la schizophrénie, cela ne saurait conduire les organes chargés de l'examen des demandes d'AMM qui leur sont soumises à se montrer, dans l'examen du rapport bénéfice-risque présenté par le médicament concerné, moins exigeantes s'agissant des paramètres dont il doit être tenu compte dans l'évaluation de la sécurité de ce médicament* » (point 195). Le Tribunal rejette en conséquence le dernier moyen et, partant, le recours dans son intégralité.