

## **Le rappel des principaux généraux du droit de l'Union au service de la santé publique**

*Sarah BISTER*

*Docteur en droit de l'Union européenne – IRDEIC*

*Avocat au Barreau de Paris*

Commentaire de l'arrêt du Tribunal du 23 septembre 2020, *BASF AS contre Commission européenne*, aff. T-472/19, ECLI:EU:T:2020:432.

Le 23 septembre 2020, le Tribunal de l'Union européenne a statué dans l'affaire *BASF AS contre Commission européenne*, sur le recours en annulation introduit par *BASF AS* concernant la décision de la Commission C(2019) 4336 final du 6 juin 2019. La décision en question demandait aux Etats membres de modifier les autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicaments à usage humain contenant des esters éthyliques d'acides oméga-3<sup>1</sup> en supprimant l'indication concernant l'utilisation orale de ces médicaments en prévention secondaire après un infarctus du myocarde.

Le 15 mars 2018, la Suède a saisi l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour souligner que, selon des études cliniques récentes, aucun bénéfice attribuable aux médicaments à usage humain contenant des esters éthyliques d'acides d'oméga-3, avec une indication thérapeutique dans le traitement de prévention secondaire suivant un infarctus du myocarde, n'avait été démontré.

En effet, l'article 31 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>2</sup> prévoit, dans des cas particuliers présentant un intérêt pour l'Union, la possibilité pour les Etats membres, la Commission, le demandeur ou de le titulaire d'une AMM de saisir le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) afin que celui-ci émette un avis motivé avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'AMM ou sur toute autre modification de l'AMM apparaissant nécessaire<sup>3</sup>.

La saisine de la Suède a donc enclenché la procédure d'avis du CHMP. Le 13 décembre 2018, le Comité adoptait un avis concluant de manière défavorable sur le rapport bénéfice/risque de ces médicaments.

---

<sup>1</sup> Les esters éthyliques d'acides d'oméga-3 appartiennent à une classe de médicaments visant à réduire le cholestérol et triglycérides.

<sup>2</sup> 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 novembre 2001.

<sup>3</sup> Article 5 du 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, *JOUE* L 136 du 30 avril 2004.

Cet avis a été confirmé fin mars 2019 à la suite d'un réexamen à la demande des titulaires des différentes AMM couvrant le médicament à base d'esters éthyliques d'acides d'oméga-3, dont la requérante, BASF AS.

C'est sur la base de ce second avis que la Commission européenne a adopté la décision d'exécution contestée, indiquant que les Etats membres devaient modifier les AMM des médicaments contenant ces substances actives en supprimant les indications relatives à leur utilisation orale pour la prévention consécutive à un infarctus du myocarde.

Insatisfait de cette décision, le laboratoire BASF AS a introduit devant le Tribunal un recours en annulation de la décision de la Commission, en invoquant deux motifs.

Par son premier moyen, BASF AS fait valoir que la décision de la Commission ne repose sur aucune base juridique valable. Plus précisément, la Commission n'aurait pas établi que le médicament Omacor de BASF AS était dépourvu d'effet thérapeutique, que le rapport bénéfice-risque n'était pas positif et qu'il n'avait pas la composition qualitative et quantitative déclarée. Selon le requérant, la décision C(2019) 4336 final a, également, violé le principe selon lequel il existe une présomption que le rapport bénéfice/risque, et donc l'efficacité thérapeutique d'Omacor, est positif, et il appartenait à la Commission de démontrer que les données cliniques disponibles étaient de nature à renverser cette présomption.

A titre liminaire, le Tribunal a rappelé que les conditions de modification, de suspension ou de retrait d'une AMM, prévues à l'article 116 de la directive 2001/83 invoqué par BASF AS, sont alternatives et non cumulatives<sup>4</sup> et doivent être interprétées conformément au principe selon lequel la protection de la santé doit primer sur les considérations économiques<sup>5</sup>. En outre, le principe de précaution autorise les autorités compétentes, en cas d'incertitude, à prendre les mesures de protection appropriées afin de prévenir les 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 démontrées<sup>6</sup>, ou en ce qui concerne la révision d'une autorisation de mise sur le marché, sans attendre qu'ils se concrétisent au détriment des patients.

Ainsi, ce serait ôter l'essence même du principe de précaution que d'attendre que les risques pour la santé revêtent un caractère concret avant d'agir.

S'il appartient à l'autorité compétente de déterminer si les conditions relatives au retrait, à la suspension ou à la modification d'une AMM sont remplies, la Commission peut se limiter à

---

<sup>4</sup> Arrêt du Tribunal du 11 décembre 2014, *PP Nature-Balance Lizenz contre Commission*, aff. T189/13, EU:T:2014:1056, point 41 et arrêt du 19 septembre 2019, *GE Healthcare contre Commission*, aff. T-783/17, EU:T:2019:624, point 44.

<sup>5</sup> Arrêt de la Cour du 19 avril 2012, *Artegodan contre Commission*, aff. C-221/10 P, EU:C:2012:216, point 99, et arrêt du Tribunal T-783/17, précité, point 44.

<sup>6</sup> Arrêt T-873/17 précité et arrêt de la Cour du 3 décembre 2015, *PP Nature-Balance Lizenz contre Commission*, C-82/15 P, EU:C:2015:796, point 21.

fournir des preuves sérieuses et concluantes qui, sans lever l'incertitude scientifique, lui permettent raisonnablement de douter de la sécurité du médicament en question, de son effet thérapeutique, de l'existence d'un rapport bénéfice/risque favorable ou de la composition qualitative et quantitative déclarée.

Mais pour que cette décision de modification, de suspension ou de retrait d'AMM soit justifiée, elle doit être étayée par des données scientifiques ou médicales objectives et nouvelles<sup>7</sup>. A cette fin, l'autorité compétente se doit d'indiquer les principaux rapports et expertises scientifiques sur lesquels elle se fonde, et en cas de divergences significatives, de préciser les raisons pour lesquelles elle s'écarte des conclusions des rapports ou expertises produits par les entreprises concernées. La transparence et le contradictoire doivent primer.

Les médicaments contenant des esters éthyliques d'acide gras oméga-3 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2001 sur la base des résultats d'une étude intitulée GISSI-Prevenzione, selon laquelle l'efficacité du traitement, bien que modeste, était toutefois considérée comme suffisante. Au cours des années suivantes, cependant, plusieurs essais cliniques supplémentaires ont été réalisés. Ceux-ci ont permis d'extraire et d'utiliser de nouvelles données sur l'efficacité du traitement par les oméga-3 dans la prévention secondaire post-infarctus. Plus particulièrement, il en ressort que le rapport bénéfice/risque concernant les esters éthyliques d'oméga-3 est désormais défavorable : une méthodologie plus rigoureuse<sup>8</sup> a abouti à une conclusion différente de celle de l'étude GISSI-Prevenzione.

Contrairement aux affirmations de BASF AS, la modification de l'AMM des esters éthyliques d'oméga-3 n'aurait donc pas dû être contestée sur la base d'une prétendue « faiblesse » des résultats de l'étude GISSI-Prevenzione, mais plutôt sur la base de nouvelles données démontrant positivement les avantages des esters éthyliques d'oméga-3.

Or, les résultats des essais sur lesquels le CHMP et la Commission se sont appuyés, ont montré que les oméga-3 étaient inefficaces pour prévenir à la fois la mortalité des patients et la survenue d'autres événements cérébrovasculaires. Le Tribunal a conclu que la Commission, ayant endossé l'avis du CHMP, n'a pas commis d'erreur en estimant que le nouvel essai critiqué n'avait pas permis de confirmer les résultats de l'étude GISSI-Prevenzione ni d'établir l'efficacité des médicaments contenant la substance active contestée dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde.

En conséquence, l'argument de BASF AS qui se contente seulement de faire valoir que l'ensemble des nouvelles données est insuffisant pour fonder une décision ne peut être accepté,

---

<sup>7</sup> Sur ce point, voir notamment les arrêts du Tribunal du 26 novembre 2002, *Artegodan e.a. contre Commission*, 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 174, 177 et 191 à 194.

<sup>8</sup> Notamment sur la base d'un protocole incluant des groupes contrôles, c'est-à-dire des essais réalisés en double aveugle avec contrôle contre placebo.

sans que davantage de preuves concluantes de l'efficacité d'Omacor dans la prévention de l'infarctus du myocarde ne soient fournies.

Le Tribunal rappelle que son contrôle juridictionnel ne concerne que la légitimité du contrôle du Comité des médicaments et la cohérence intrinsèque des motifs. De ce fait, BASF AS ne peut se limiter à de vagues affirmations sur le manque de fiabilité d'une étude.

Pareillement, le laboratoire ne saurait demander au Tribunal de prendre en considération une nouvelle étude non jointe initialement à la requête, au motif de sa publication postérieure. Le contrôle de légalité du Tribunal s'exerce sur la base des éléments dont disposaient le CHMP et la Commission au moment de leur prise de position.

Contrairement à l'argument de BASF AS selon lequel le CHMP n'est pas habilité à donner un avis *ex post facto* dans une procédure où les données scientifiques ont été jugées suffisantes pour accorder une autorisation de mise sur le marché à Omacor, le Tribunal a jugé que l'octroi d'une AMM ne peut avoir pour effet de « figer » la situation en empêchant le CHMP de la remettre en cause, notamment lorsque des analyses, publications ou autres documents ultérieurs permettent de démontrer que les conditions de son octroi ont cessé d'exister. S'il incombe au CHMP de démontrer que le rapport bénéfice/risque est défavorable une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, rien ne lui interdit de tirer des conclusions différentes de celles qui ont justifié à l'origine l'octroi de l'AMM en question. Même plus, il ne remplirait pas son rôle s'il n'agissait pas de la sorte.

Au terme de son argumentation sur le premier moyen invoqué, le Tribunal conclut qu'il n'y a donc pas de divergence entre la position de la Commission évoquant des « problèmes de sécurité bien documentés » et celle énoncée dans la décision C(2019) 4336 final, ni entre cette position et l'avis du CHMP. Le premier moyen est donc rejeté.

Par son deuxième moyen, BASF AS fait valoir qu'en adoptant la décision C(2019) 4336 final, la Commission a violé le principe de proportionnalité, dans la mesure où, d'une part, elle n'a pas démontré que l'effet thérapeutique d'Omacor était absent et que le rapport bénéfice/risque avait cessé d'être positif, et d'autre part, qu'elle aurait dû envisager des mesures susceptibles de répondre à ces préoccupations moins restrictives que celles effectivement adoptées.

Dans des considérants une nouvelle fois très pédagogiques, le Tribunal rappelle que le principe de proportionnalité exige que les actes des institutions européennes n'excèdent pas les limites de ce qui est nécessaire pour atteindre les objectifs légitimement poursuivis par la réglementation. De plus, lorsqu'un choix est possible entre plusieurs mesures appropriées, il convient que la moins restrictive soit retenue, de sorte que les désavantages causés aux personnes concernées ne soient pas disproportionnés<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Arrêts de la Cour du 13 novembre 1990, *Fedesa et autres*, aff. C-331/88, EU:C:1990:391, point 13 ; du 5 mai 1998, *Royaume-Uni contre Commission*, aff. C-180/96, EU:C:1998:192, point 96, et du Tribunal du 11 décembre 2014, *PP Nature-Balance Lizenz contre Commission*, aff. T-189/13, précité, point 111.

Toutefois, lorsqu'elle est appelée, dans l'exercice de ses pouvoirs, à procéder à des évaluations techniques complexes, telles que celles relatives à l'efficacité, à la sécurité et à la qualité d'un médicament, une institution européenne dispose d'un large pouvoir d'appréciation dont l'exercice est soumis à un contrôle juridictionnel limité à la vérification que ses actes ne sont pas entachés d'une erreur manifeste ou d'un détournement de pouvoir ou qu'elle n'a pas manifestement dépassé les limites de ce pouvoir<sup>10</sup>.

En l'espèce, BASF AS alléguait que le CHMP avait violé le principe de proportionnalité en modifiant l'autorisation de mise sur le marché d'Omacor en supprimant l'indication pour l'utilisation orale en prévention secondaire après un infarctus du myocarde. Mais BASF AS s'est contenté d'invoquer cette violation sans démontrer positivement que des mesures moins restrictives auraient pu être mises en œuvre. Sans plus d'arguments de la part du laboratoire, le Tribunal n'a pu que conclure que la mesure modifiant l'AMM initialement accordée devait être considérée comme la moins restrictive possible pour les médicaments concernés qui peuvent continuer à être prescrits pour des usages autres que la prévention secondaire après un infarctus du myocarde. En conséquence, le deuxième moyen de recours est également rejeté.

Pouvoirs accordés aux institutions dans le cadre des décisions d'autorisation de mise sur le marché, contrôle juridictionnel limité du Tribunal, recevabilité des preuves dans le cadre des recours en annulation. Autant d'éléments qui devraient permettre d'aider les titulaires d'AMM, qui cherchent à contester les décisions prises par les institutions de l'Union de modifier ou de retirer des AMM, à préparer une requête solide.

---

<sup>10</sup> Arrêt de la Cour du 21 janvier 1999, *Upjohn*, aff. C-120/97, EU:C:1999:14, point 34.