

ARRÊT DU TRIBUNAL (cinquième chambre)

18 décembre 2003 *

Dans l'affaire T-326/99,

Nancy Fern Olivieri, demeurant à Toronto (Canada), représentée par M^{es} N. Green Q.C. et J. Marks, barristers, et M^e R. Stein, solicitor, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante,

contre

Commission des Communautés européennes,

et

Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA),

* Langue de procédure: l'anglais.

représentées par MM. R. Wainwright et H. Støvlbæk, en qualité d'agents, ayant élu domicile à Luxembourg,

parties défenderesses,

soutenues par

Apotex Europe Ltd, établie à Leeds (Royaume-Uni), représentée par M^{es} P. Bogaert, G. Berrisch, avocats, et G. Castle, solicitor, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie intervenante,

ayant pour objet une demande d'annulation de la décision de la Commission du 25 août 1999 portant autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain Ferriprox-Déféripnone [C(1999) 2820] et de l'avis révisé de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments du 23 juin 1999,

LE TRIBUNAL DE PREMIÈRE INSTANCE
DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES (cinquième chambre),

composé de M. R. García-Valdecasas, président, M^{me} P. Lindh et M. J. D. Cooke, juges,

greffier: M. J. Plingers, administrateur,

vu la procédure écrite et à la suite de l'audience du 10 avril 2003,

rend le présent

Arrêt

Cadre juridique

A — *Dispositions pertinentes du règlement (CEE) n° 2309/93*

- 1 L'article 11 du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JO L 214, p. 1), dispose:

«Sans préjudice de l'application d'autres dispositions du droit communautaire, l'autorisation visée à l'article 3 est refusée si, après vérification des renseignements et documents soumis conformément à l'article 6, il apparaît que la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament n'ont pas été démontrées de façon adéquate ou suffisante par le demandeur.

L'autorisation est également refusée si les renseignements et documents fournis par le demandeur conformément à l'article 6 ne sont pas corrects [...]

2 Selon l'article 6, paragraphe 1, de ce règlement:

«La demande d'autorisation d'un médicament à usage humain doit être accompagnée des renseignements et des documents mentionnés aux articles 4 et 4 bis de la directive 65/65/CEE, à l'annexe de la directive 75/318/CEE et à l'article 2 de la directive 75/319/CEE.»

3 Aux termes de l'article 7, sous a), du règlement n° 2309/93, le comité des spécialités pharmaceutiques, qui est notamment chargé — en application de l'article 5 de ce règlement — de formuler l'avis de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments sur toute question concernant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain visée par ce règlement, doit aux fins de la préparation de cet avis, d'une part, vérifier «que les renseignements et les documents qui ont été soumis conformément à l'article 6 répondent aux exigences des directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE» et, d'autre part, examiner «si les conditions auxquelles le [...] règlement soumet la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament sont réunies».

4 L'article 13, paragraphe 2, du règlement n° 2309/93 prévoit:

«Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques, qui seront réévaluées annuellement par l'agence.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables et doivent reposer sur l'un des motifs visés à la quatrième partie, point G, de l'annexe de la directive 75/318/CEE.»

B — *Dispositions pertinentes de l'annexe de la directive 75/318/CEE*

5 Le texte de l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 1), auquel renvoient plusieurs dispositions du règlement n° 2309/93, a été remplacé par celui de l'annexe de la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991 (JO L 270, p. 32, ci-après l'«annexe de la directive»).

6 Selon le troisième alinéa de l'introduction de l'annexe de la directive:

«Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Sont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmacologique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament [...].»

7 La quatrième partie de ladite annexe détermine les prescriptions auxquelles doivent répondre les renseignements et documents à joindre à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament.

8 À cet égard, le troisième alinéa de la quatrième partie de l'annexe de la directive, relatif à la documentation clinique, dispose:

«La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en

question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.»

- 9 Le point A de la quatrième partie de cette annexe prévoit en outre:

«Les renseignements fournis en vertu de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65/CEE [ou de l'article 6, paragraphe 1, du règlement n° 2309/93, qui renvoie à l'article 4 de la directive 65/65] doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.»

- 10 Le point C de la quatrième partie de l'annexe de la directive énonce les renseignements et documents relatifs à la présentation des résultats des essais cliniques et les prescriptions qui leur sont applicables. Le paragraphe 1 de ce point C indique:

«1. Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif:

[...]

— le rapport final, signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou à défaut, par l'investigateur principal.»

- 11 Le point G de la quatrième partie de cette annexe traite de la documentation à produire pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles. Il est libellé comme suit:

«Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi parce que:

— les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets

ou

— l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets

ou

— des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes:

- a) le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice-risque;
- b) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier [...];
- c) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.»

Faits à l'origine du litige

A — *Thalassémie majeure et traitement par la déféroxamine ou la déféprone*

- 12 La thalassémie majeure (également appelée syndrome de Cooley) est une maladie génétique caractérisée par une anémie grave, qui touche selon les estimations entre 10 000 et 20 000 personnes dans l'Union européenne. Pour soigner cette maladie, des transfusions sanguines fréquentes sont indispensables. Elles conduisent toutefois à une accumulation de fer dans les organes du patient. Le corps n'ayant aucun moyen naturel d'éliminer l'excédent de fer, cette augmentation progressive du taux de fer dans l'organisme entraîne des lésions, en particulier du cœur et du foie, qui réduisent l'espérance de vie du patient.

- 13 Le principal traitement pharmacologique disponible pour lutter contre la surcharge ferrique est la déféroxamine, qui existe depuis plus de 30 ans. Ce traitement reste inconfortable, car il est administré par voie de perfusions sous-cutanées, lesquelles doivent être pratiquées plusieurs fois par semaine et peuvent durer jusqu'à douze heures par jour. Il peut également générer une hypersensibilité à la substance.

- 14 Ultérieurement, un autre traitement pharmacologique a été développé afin de lutter contre la surcharge ferrique. Il s'agit de la déféripone, un produit qui présente l'avantage d'être administré par voie orale.

B — *Travaux du Dr. Olivieri sur la déféripone*

- 15 La requérante, le Dr. Nancy Fern Olivieri, est une spécialiste mondialement reconnue de la thalassémie majeure et jouit d'une importante réputation dans le domaine du traitement de cette maladie par la déféripone.

- 16 En vue d'évaluer l'efficacité et la sûreté de la déféripone, la requérante a entrepris en 1989 une étude pilote sur 27 patients qui ne souhaitaient pas, ou ne pouvaient pas, suivre le traitement standard à la déféroxamine. Sur la base des résultats de cette étude, la requérante a envisagé d'obtenir l'agrément de ce produit aux États-Unis en contactant la Food and Drug Administration (l'organisme américain de surveillance des aliments et des médicaments, ci-après la «FDA») pour lui demander quelle était la conduite à tenir. En réponse, la FDA lui a indiqué que trois essais cliniques devaient être menés pour évaluer différents aspects de la déféripone et qu'un sponsor privé devait être trouvé pour financer ces recherches.

- 17 Sur la base de ces instructions, la requérante a participé à l'élaboration des protocoles concernant chacun des trois essais demandés par la FDA, à savoir un essai destiné à comparer l'efficacité et la sûreté de la déféripnone avec la déféroxamine (l'essai LA-01), un essai à court terme destiné à évaluer les effets indésirables de la déféripnone tels qu'ils étaient envisagés à cette époque, c'est-à-dire les troubles de fonctionnement de la moelle osseuse et des articulations (l'essai LA-02), et un essai sur l'efficacité et la sûreté à long terme de la déféripnone qui constituait la suite de l'étude pilote (l'essai LA-03). Le Dr. Olivieri intervenait comme investigateur principal pour les essais LA-01 et LA-03 et comme coprésident du comité directeur pour l'essai LA-02.
- 18 Chacun de ces trois essais cliniques était financé par la société Apotex Research Inc., établie à Weston (Canada), qui avait décidé à compter du mois d'avril 1993 de participer au financement des travaux entrepris par le Dr. Olivieri sur la déféripnone.
- 19 Dans le cadre de ces essais, la requérante est parvenue à la conclusion préliminaire que la déféripnone n'était pas efficace chez près de la moitié des patients traités. Elle a fait part de ses préoccupations au comité de contrôle de l'hôpital pour enfants malades de Toronto, où elle travaille, qui lui a conseillé d'en informer les organismes compétents. Ce comité a également conclu qu'un nouveau protocole clinique était nécessaire pour évaluer l'efficacité continue de la déféripnone et lui a plus particulièrement recommandé de modifier les imprimés fournis aux patients participant aux essais afin de rendre compte des incertitudes quant à l'effet à long terme de la déféripnone.
- 20 Le 24 mai 1996, Apotex Research a décidé de mettre fin à la participation de la requérante aux essais LA-01, LA-02 et LA-03 et d'interrompre prématurément les essais LA-01 et LA-03, comme l'y autorisaient les protocoles correspondants à ces essais cliniques. Selon le rapport préparé par le comité indépendant d'enquête mis en place par l'association canadienne des professeurs d'université (J. Thompson, P. Baird et J. Downie, *The Olivieri Report*, James Lorimer & Company Ltd, Toronto, 2001), Apotex Research a pris cette décision parce que le Dr. Olivieri

s'apprêtait à révéler à ses patients — conformément à ses obligations déontologiques — le risque lié à la faible efficacité de la déféripone qu'elle venait de découvrir dans le cadre de l'essai LA-01. Il ressort également des enquêtes menées par le comité des plaintes du College of Physicians and Surgeons of Ontario (collège des médecins et chirurgiens de l'Ontario) et par le doyen de la faculté de médecine de l'université de Toronto que, en informant ainsi ses patients, le Dr. Olivieri n'a pas méconnu ses obligations déontologiques.

- 21 Dans le cadre d'une étude postérieure menée sans l'appui financier d'Apotex Research, la requérante est parvenue à la conclusion que, au-delà des doutes résultant des essais LA-01 et LA-03 quant à l'efficacité de la déféripone, il existait des preuves supplémentaires que ce produit était toxique pour le cœur et le foie et que son utilisation présentait des risques considérables de développement de maladies cardiaques et de fibrose hépatique, exposant ainsi les patients à un risque accru de mort prématuré. En conséquence, la requérante a interrompu la poursuite d'essais du produit sur l'être humain. Ces conclusions ont été présentées dans un article publié le 13 août 1998 dans le *New England Journal of Medicine* (Olivieri et autres, «Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major», *New England Journal of Medicine*, volume 339, n° 7, p. 417-423).

C — Procédure communautaire d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de la déféripone

- 22 Le 6 février 1998, la société Apotex Europe Ltd (ci-après «Apotex») a présenté à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA), en vertu de l'article 4, paragraphe 1, du règlement n° 2309/93, une demande d'autorisation de mise sur le marché (ci-après l'«AMM») du médicament finalement dénommé «Ferriprox», dont la substance active est la déféripone. Ce médicament a fait l'objet de la procédure d'autorisation centralisée prévue par le règlement n° 2309/93.

- 23 Les trois rapports relatifs aux essais LA-01, LA-02 et LA-03 ont été communiqués par Apotex avec la demande d'AMM, sans toutefois qu'ils ne soient revêtus de la signature de la requérante.
- 24 Lors de la procédure d'évaluation, Apotex a fourni des explications écrites et orales. Le comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le «CSP»), qui est chargé en application de l'article 5 du règlement n° 2309/93 de formuler l'avis de l'EMEA, a rendu, le 27 janvier 1999, un avis favorable à la délivrance de l'AMM du médicament, compte tenu des circonstances exceptionnelles visées par l'article 13, paragraphe 2, du règlement n° 2309/93 et le point G de la quatrième partie de l'annexe de la directive (ci-après l'«avis initial»).
- 25 Cet avis est assorti d'un rapport d'évaluation en date du 27 janvier 1999 (ci-après le «premier rapport d'évaluation»), qui a été préparé par le CSP pour exposer les différents éléments pris en compte dans le cadre de la procédure d'évaluation.
- 26 En l'absence de contestation de la part d'Apotex, l'avis initial a été considéré comme définitif et a été transmis par l'EMEA à la Commission le 4 mars 1999, conformément à l'article 9 paragraphe 2, du règlement n° 2309/93. Cette information a été rendue publique en avril 1999. La Commission a ouvert la procédure prévue aux articles 10 et 73 du règlement n° 2309/93, et le comité permanent des médicaments à usage humain a rendu, le 9 mai 1999, un avis unanimement favorable sur le projet de décision présenté par la Commission.
- 27 Après avoir eu connaissance du fait que le CSP s'était prononcé favorablement, le 27 janvier 1999, sur la demande d'AMM de la déféprone, la requérante, assistée par ses conseils, a adressé plusieurs lettres à l'EMEA et aux membres du CSP pour leur faire part de ses observations en ce qui concerne la faible efficacité et les risques cardiaque et hépatique liés à ce produit. En particulier, la lettre de la requérante du 28 avril 1999 à l'EMEA et aux membres du CSP indiquait les

raisons scientifiques pour lesquelles elle était d'avis que l'autorisation de la déféripone allait entraîner l'augmentation du risque de décès prématuré des personnes traitées avec ce produit, du fait notamment de la progression de la fibrose hépatique et du développement et de la progression des maladies cardiaques. De même, la lettre du conseil de la requérante du 16 mai 1999 à M. le professeur Garattini, membre du CSP, communiquait des informations complémentaires relatives à la toxicité cardiaque et hépatique de la déféripone. Dans le cadre de cette correspondance, qui était accompagnée de plusieurs documents relatifs à l'évaluation scientifique de la déféripone qui n'avaient pas été communiqués par Apotex dans le cadre de la procédure d'évaluation initiale, la requérante a également eu l'occasion d'exposer sa version des faits concernant le litige qui l'opposait à Apotex à propos notamment de la conduite et de la fin prématurée de l'essai LA-01, pour lequel elle était investigateur principal.

- 28 À la suite de cette intervention, le président du CSP a, par lettre du 20 mai 1999, indiqué à la Commission avoir reçu de nouvelles informations potentiellement importantes au sujet de la sécurité de la déféripone, s'agissant essentiellement du «risque d'avoir une progression de la fibrose hépatique même sur une courte période de temps». La lettre précisait également que ces informations allaient être rapidement analysées à la lumière des données antérieures, afin de déterminer si le rapport avantage/risque s'en trouvait modifié, et interrogeait la Commission sur la procédure à suivre pour lui permettre de prendre en considération les résultats éventuels de cette analyse. Parallèlement, par lettre du même jour, le CSP a invité Apotex à compléter sa demande d'AMM par toute information supplémentaire disponible ou à confirmer que toutes les données actuellement disponibles concernant le risque de fibrose hépatique avaient été transmises à l'EMEA.
- 29 Par lettres du 26 mai et du 1^{er} juin 1999, Apotex a présenté des observations sur les documents communiqués au CSP par la requérante, a transmis trois documents présentés lors de la neuvième conférence internationale sur la chélation martiale orale qui s'est tenue à Hambourg du 25 au 28 mars 1999 (à savoir le document préparé par M. Galanello et autres intitulé «Sequential Liver Fibrosis Grading During Deferiprone Treatment in Patients with Thalassemia Major», celui préparé par M. Piga et autres intitulé «The Assessment of Liver Fibrosis in Thalassemia Major During Chelation Therapy» et celui préparé par M. Cappellini

et autres intitulé «Liver Iron Overload in Adult Thalassemia Major Patients under Regular Chelation Therapy with Desferrioxamine») ainsi que d'autres documents complémentaires et a précisé qu'elle avait communiqué toutes les informations pertinentes au CSP.

- 30 Par lettre du 15 juin 1999, la Commission a informé le CSP que la procédure d'AMM était suspendue dans l'attente de clarifications scientifiques supplémentaires sur les informations communiquées par la requérante au CSP, lesquelles paraissaient de nature à mettre en cause la sécurité du médicament et nécessitaient un examen complémentaire. Cette lettre relevait, en particulier, qu'«[i]l serait déraisonnable et contraire aux buts et objectifs du règlement (CEE) n° 2309/93 d'accorder une autorisation de mise sur le marché dans de telles circonstances sans clarifications scientifiques supplémentaires».
- 31 Le 21 juin 1999, un groupe de travail d'experts ad hoc (ci-après le «groupe d'experts»), convoqué à la demande du CSP, s'est réuni pour examiner les nouvelles informations relatives à la sécurité du produit communiquées par le Dr. Olivieri et Apotex.
- 32 Dans le procès-verbal de cette réunion, dressé le 23 juin 1999 (ci-après les «conclusions du groupe d'experts»), le groupe d'experts a conclu que les nouvelles données n'étaient pas concluantes en ce qui concerne le rapport entre la défériprone et la fibrose hépatique. Sur cette base, le groupe d'experts a estimé qu'il n'y avait pas lieu de reconsidérer l'avis favorable recommandant l'octroi d'une AMM dans des circonstances exceptionnelles. Il proposait donc de maintenir les restrictions des indications, d'informer le médecin traitant de l'absence de conclusions définitives au sujet du rapport entre la fibrose hépatique et la défériprone et de recommander le contrôle d'une sous-population spécifique atteinte d'hépatite C, de demander à Apotex de confirmer par écrit qu'elle fournirait les chiffres des ventes dans chaque État membre pour garantir que la défériprone ne soit pas prescrite en dehors des indications approuvées et d'obtenir de plus amples informations de la part d'Apotex et d'autres sources dès que ces informations seraient disponibles.

- 33 Par lettre du 23 juin 1999, Apotex a accepté de prendre des engagements supplémentaires, s'agissant en particulier de la fourniture des chiffres de vente du Ferriprox dans chaque État membre.
- 34 En considération des recommandations du groupe d'experts, le CSP a conclu au maintien de l'avis initial favorable à la délivrance de l'AMM du Ferriprox compte tenu de circonstances exceptionnelles. Il a cependant préconisé une révision des projets de résumé des caractéristiques techniques du produit et de notice, afin d'étoffer les informations relatives au risque de fibrose hépatique. Le CSP a adopté un avis révisé le 23 juin 1999 (ci-après l'«avis révisé»), ce dont l'EMEA a informé la Commission le 7 juillet 1999.
- 35 Cet avis est assorti d'un addendum au rapport d'évaluation en date également du 23 juin 1999 (ci-après le «rapport d'évaluation complémentaire»), qui a été préparé par le CSP pour exposer les différents éléments qu'il a pris en compte dans le cadre de la procédure d'évaluation.
- 36 L'avis révisé du CSP a été intégré par la Commission dans un nouveau projet de décision, et après que le comité permanent des médicaments à usage humain, visé à l'article 73 du règlement n° 2309/93, a émis le 13 août 1999 un avis positif sur ce projet, la Commission a adopté, le 25 août suivant, la décision autorisant la mise sur le marché du médicament à usage humain Ferriprox (ci-après la «décision attaquée»), laquelle a été notifiée à Apotex le 2 septembre 1999. Conformément à l'article 12, paragraphe 3, du règlement n° 2309/93, la notification de l'AMM a été publiée au *Journal officiel des Communautés européennes* le 24 septembre 1999 (JO C 270, p. 2).
- 37 En application de l'article 12, paragraphe 4, du règlement n° 2309/93, l'EMEA a également divulgué le 25 août 1999 le rapport public européen d'évaluation (European Public Assessment Report ou «EPAR», ci-après le «rapport public d'évaluation»), afin d'exposer les motifs de son avis favorable à la délivrance de l'AMM. Ce rapport est la version publique des rapports précédemment réalisés

par le CSP dans le cadre de l'évaluation scientifique de la demande d'AMM, à savoir le premier rapport d'évaluation et le rapport d'évaluation complémentaire.

Procédure et conclusions des parties

- 38 Par requête déposée au greffe du Tribunal le 19 novembre 1999, la requérante a introduit le présent recours visant à l'annulation, d'une part, de l'avis révisé et, d'autre part, de la décision attaquée.
- 39 Par acte séparé déposé le même jour, la requérante a introduit une demande de sursis à l'exécution de la décision attaquée.
- 40 Par ordonnance du 7 avril 2000, Fern Olivieri/Commission (T-326/99 R, Rec. p. II-1985), le président du Tribunal a rejeté la demande de sursis à l'exécution de la décision attaquée (ci-après l'«ordonnance de référé»).
- 41 Le 8 février 2000, Apotex a demandé à être admise à intervenir au soutien des conclusions de la Commission et de l'EMEA dans l'affaire au principal. Cette demande en intervention a été signifiée aux parties, lesquelles ont fait part de leurs observations dans les délais impartis. Par ordonnance du 14 mars 2000, le Tribunal (cinquième chambre) a admis l'intervention d'Apotex.
- 42 Par mémoire déposé le 22 mars 2000, la Commission et l'EMEA ont soulevé une exception d'irrecevabilité conformément à l'article 114, paragraphe 1, du règlement de procédure du Tribunal. Le 10 mai 2000, la requérante et Apotex ont présenté leurs observations sur cette exception d'irrecevabilité. Par

ordonnance du 15 juin 2000, le Tribunal (cinquième chambre) a décidé de joindre l'exception d'irrecevabilité au fond.

- 43 Sur rapport du juge rapporteur, le Tribunal a décidé d'ouvrir la procédure orale et, dans le cadre des mesures d'organisation de la procédure, les parties ont été invitées le 26 novembre 2002 à produire plusieurs documents et/ou à répondre par écrit à une série de questions.
- 44 Par lettres de la requérante du 3 février 2003, de la Commission du 31 janvier 2003 et d'Apotex du 3 février 2003, les parties ont déféré aux mesures d'organisation de la procédure prises par le Tribunal.
- 45 Les parties ont été entendues en leurs plaidoiries et en leurs réponses aux questions posées par le Tribunal à l'audience du 10 avril 2003.
- 46 La requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

- annuler la décision de la Commission du 25 août 1999 [C(1999) 2820];
- annuler l'avis révisé du CSP du 23 juin 1999;
- condamner la Commission aux dépens.

47 La Commission et l'EMEA concluent à ce qu'il plaise au Tribunal:

- rejeter le recours comme irrecevable ou à défaut comme non fondé;

- condamner la requérante aux dépens.

48 Apotex conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

- rejeter le recours comme irrecevable ou à défaut comme non fondé;

- condamner la requérante aux dépens.

En droit

A — *Sur la recevabilité de la demande d'annulation de l'avis révisé*

Arguments des parties

49 La requérante expose que l'article 230 CE ne comporte pas une liste exhaustive des institutions dont les actes sont susceptibles de recours (arrêt de la Cour du 23 avril 1986, Les Verts/Parlement, 294/83, Rec. p. 1339, points 21 et 23) et que

l'EMEA constitue un «organe auxiliaire doté de prérogatives spécifiques de nature administrative» dont les actes doivent pouvoir faire l'objet d'un recours en annulation (arrêt de la Cour du 11 mai 1989, *Maurissen et Union syndicale/Cour des comptes*, 193/87 et 194/87, Rec. p. 1045, et conclusions de l'avocat général M. Darmon sous ledit arrêt, Rec. p. 1055, point 54). Elle soutient également qu'il est nécessaire d'examiner les effets de l'avis du CSP pour savoir s'il peut faire l'objet d'un contrôle de légalité (arrêt de la Cour du 31 mars 1971, *Commission/Conseil*, 22/70, Rec. p. 263). À cet égard, elle estime que l'avis du CSP constitue le point culminant d'une procédure spécifique (arrêt de la Cour du 15 mars 1967, *Cimenteries e.a./Commission*, 8/66 à 11/66, Rec. p. 93) et relève que, même si l'article 10, paragraphe 1, du règlement n° 2309/93 précise que la Commission n'est pas liée par cet avis, il est rare qu'elle soit en position de contredire le CSP et elle décide le plus souvent de le suivre.

- 50 La Commission et l'EMEA, soutenues par Apotex, font valoir que l'avis révisé n'est pas un acte attaquant au sens de l'article 230 CE, qui énonce que les avis ne peuvent faire l'objet d'un recours en annulation et qui ne mentionne pas l'EMEA au nombre des instances dont les actes sont susceptibles de recours. Elles soutiennent également que l'avis révisé n'est qu'un acte préparatoire de la décision de la Commission sur la demande d'AMM, qu'il correspond à une étape du processus décisionnel qui ne lie pas la Commission et qu'il ne confère aucun droit ou obligation dans le chef de la requérante qui n'est pas directement et individuellement concernée par celui-ci.

Appréciation du Tribunal

- 51 Afin d'apprécier la recevabilité de la demande d'annulation formée par la requérante à l'encontre de l'avis révisé, il convient de se demander si cet avis est un acte préparatoire, c'est-à-dire une «mesure intermédiaire dont l'objectif est de

préparer la décision finale», lequel ne constitue pas un acte attaquant dans le cadre de l'article 230 CE (arrêt de la Cour du 11 novembre 1981, IBM/Commission, 60/81, Rec. p. 2639, point 10).

- 52 En l'espèce, l'article 10, paragraphe 1, premier alinéa, du règlement n° 2309/93 prévoit que, «[d]ans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision à prendre au sujet de la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire». L'article 10, paragraphe 1, troisième alinéa, précise que le projet de décision peut s'écarter du contenu de l'avis, à charge pour la Commission d'en expliquer en détail les raisons.
- 53 Ainsi, l'avis révisé constitue une mesure intermédiaire dont l'objectif est de préparer la décision d'AMM. Il s'agit d'un acte préparatoire qui ne fixe pas définitivement la position de la Commission et qui n'est donc pas un acte attaquant au sens de la jurisprudence précitée.
- 54 En conséquence, la demande d'annulation de l'avis révisé doit être déclarée irrecevable.
- 55 Pour autant, dans la mesure où dans la présente affaire la décision attaquée confirme purement et simplement l'avis révisé, qui est visé dans son quatrième considérant, il y a lieu de considérer que le contenu de cet avis comme d'ailleurs celui des rapports d'évaluation qui le fondent font partie intégrante de la motivation de la décision attaquée, s'agissant notamment de l'évaluation scientifique de la déféripone effectuée par le CSP et ses rapporteurs. Le contenu de l'avis révisé doit donc être examiné dans le cadre de la demande d'annulation de la décision attaquée.

B — Sur la recevabilité de la demande d'annulation de la décision attaquée*Arguments des parties*

- 56 La requérante soutient qu'elle est directement et individuellement concernée par la décision attaquée au sens de l'article 230, quatrième alinéa, CE. En substance, elle fait valoir qu'elle est légitimement impliquée dans la procédure administrative pour avoir attiré l'attention de l'EMEA sur l'existence d'un doute sérieux quant à l'évaluation scientifique de la déféripone et pour être la seule personne à même de garantir l'authenticité de certains rapports d'essais cliniques sur lesquels se fonde la décision attaquée et qui auraient été présentés de manière inexacte par le demandeur de l'AMM.
- 57 En outre, la requérante souligne que son intérêt à agir dans la présente affaire naît du fait qu'elle cherche à protéger la santé publique et celle des malades atteints de thalassémie et qu'elle est, en raison de sa participation aux essais LA-01 et LA-03, la seule personne à même de protéger cet intérêt. À cet égard, elle souligne qu'aucun des trois rapports relatifs à ces essais, qui ont été communiqués par Apotex avec la demande d'AMM, ne porte sa signature, alors même qu'il s'agit d'une garantie essentielle de la santé publique (voir ordonnance de référé, points 65 et 66). Par ailleurs, la requérante relève que, à la différence des requérants en cause dans l'arrêt du Tribunal du 17 février 2000, Micheli e.a./Commission (T-183/97, Rec. p. II-287), ses capacités cliniques ont bien été prises en compte et son interprétation des résultats des essais LA-01 et LA-03 a été critiquée dans la décision attaquée au travers des prétendues violations du protocole qui y sont mentionnées, ce qui fonderait également son intérêt à agir pour sauvegarder sa réputation professionnelle.
- 58 La Commission et l'EMEA, soutenues par Apotex, font valoir que le recours est irrecevable pour absence d'intérêt à agir, dès lors que la réputation professionnelle de la requérante ne peut constituer un véritable intérêt juridique aux fins de la présente affaire (arrêt Micheli e.a./Commission, précité, point 40).

- 59 S'agissant de la question de savoir si la requérante est individuellement concernée par la décision attaquée, la Commission et l'EMEA, soutenues par Apotex, rappellent que, lorsque la requérante n'est pas comme en l'espèce la destinataire de cette décision, elle ne peut prétendre être individuellement concernée que si elle est en droit de participer à la procédure d'adoption d'une telle décision afin que ses intérêts soient pris en compte par l'institution (voir, notamment, arrêt de la Cour du 28 janvier 1986, *Cofaz e.a./Commission*, 169/84, Rec. p. 391, points 23 à 25). En l'absence d'un tel droit, le Tribunal refuserait de reconnaître la qualité pour agir du requérant (ordonnance du Tribunal du 9 août 1995, *Greenpeace e.a./Commission*, T-585/93, Rec. p. II-2205).
- 60 Au cas d'espèce, la Commission et l'EMEA relèvent que le règlement n° 2309/93 ne fait intervenir que le demandeur de l'AMM, l'EMEA et son organe scientifique, le CSP, ainsi que la Commission et les États membres, sans conférer à d'autres personnes ou entités le droit de participer à la procédure. En conséquence, le fait que la requérante ait participé en tant que chercheur à certains essais cliniques concernant la déféripone et le fait qu'elle ait communiqué unilatéralement au CSP son opinion sur l'efficacité et la sécurité de ce produit ne suffisent pas à caractériser son intérêt individuel, en l'absence de droit subjectif d'être entendue ou de voir ses intérêts pris en compte (ordonnance du Tribunal du 3 juin 1997, *Merck e.a./Commission*, T-60/96, Rec. p. II-849).
- 61 Ainsi, la Commission et l'EMEA soutiennent que l'obligation imposée au chercheur de signer le rapport d'essai clinique qu'il a effectué, en application du point C, paragraphe 1, de la quatrième partie de l'annexe de la directive, n'est pas une «garantie procédurale» à même d'individualiser la requérante au sens de l'arrêt *Cofaz e.a./Commission*, précité. Ladite signature ne viserait pas, en effet, à faire prendre en compte les intérêts du chercheur mais simplement à garantir l'authenticité du rapport.
- 62 De même, si la Commission et l'EMEA reconnaissent que le CSP a bien considéré que les informations relatives à la sécurité du médicament communiquées par la requérante étaient potentiellement importantes (en particulier celles contenues

dans la lettre du CSP à la Commission du 20 mai 1999), ce qui a motivé la convocation du groupe d'experts, elles relèvent toutefois que les échanges intervenus avec Apotex à la suite de la communication de ces informations (en particulier la lettre du CSP à Apotex en date du 20 mai 1999 et les réponses d'Apotex en date du 26 mai et du 1^{er} juin 1999) n'indiquent pas que la requérante possède une quelconque garantie procédurale au titre du règlement n° 2309/93 qui puisse l'individualiser par rapport à la décision attaquée.

63 Par ailleurs, la Commission et l'EMEA, soutenues par Apotex, font valoir en substance que, à supposer même qu'il existe un risque pour la réputation de la requérante du fait des appréciations négatives sur la qualité de ses travaux qui seraient faites dans le cadre de la décision attaquée, cela ne lui conférerait pas pour autant la qualité requise pour contester ladite décision, dès lors que l'article 68 du règlement n° 2309/93 ne permet pas à la Commission de prendre en compte ce type d'élément dans les décisions d'AMM (arrêts de la Cour du 26 janvier 1984, Clin-Midy e.a., 301/82, Rec. p. 251, points 10 et 11; du 7 décembre 1993, Pierrel e.a., C-83/92, Rec. p. I-6419, point 21, et du 2 avril 1998, Norbrook Laboratories, C-127/95, Rec. p. I-1531, point 108). Les risques hypothétiques pour la réputation ou la situation professionnelle de la requérante ne sauraient donc rendre le recours recevable (arrêt Micheli e.a./Commission, précité).

64 S'agissant de la question de savoir si la requérante est directement concernée par la décision attaquée, la Commission et l'EMEA rappellent qu'il ressort de la jurisprudence qu'une décision ne concerne directement une personne que lorsque son application ne dépend pas de l'exercice d'un pouvoir discrétionnaire par un tiers (arrêt de la Cour du 14 janvier 1988, Arposol/Conseil, 55/86, Rec. p. 13, point 13). En substance, il devrait exister un lien direct entre l'acte communautaire et la personne qui le conteste. Or, en l'espèce, aucune preuve n'aurait été avancée pour démontrer que les travaux de la requérante ont servi de base à la demande d'AMM ni pour démontrer que la décision attaquée a une incidence immédiate sur l'appréciation de la qualité de ses travaux et, potentiellement, sur sa capacité d'obtenir un financement pour ses recherches. En tout état de cause, même si de telles preuves étaient fournies, elles ne démontreraient pas que la requérante est directement concernée, dès lors que l'effet sur sa réputation ne pourrait résulter

que d'une interprétation des autres membres de la communauté scientifique, lesquels apprécieront personnellement les faits en tenant compte d'une multitude de facteurs.

- 65 Apotex relève, pour sa part, que la requérante ne peut pas former un recours en annulation en se prévalant des intérêts des malades atteints de thalassémie majeure, puisqu'elle n'est pas la représentante de ces patients ou d'une association de patients, mais un médecin, et qu'elle fait uniquement référence à ses activités médicales au Canada sans indiquer en quoi l'approbation du Ferriprox dans la Communauté peut avoir le moindre effet sur ses patients. Apotex souligne également que les intérêts relatifs à la santé des patients ne peuvent pas être directement affectés par une AMM, puisque le Ferriprox est délivré sur ordonnance. Ainsi, Apotex devrait d'abord décider de commercialiser le produit et chaque médecin devrait ensuite le prescrire au patient.

Appréciation du Tribunal

- 66 Il convient, tout d'abord, d'examiner l'existence d'un intérêt à agir pour la requérante, puisque, en l'absence d'intérêt à agir, il n'y a pas lieu d'examiner si celle-ci est directement et individuellement concernée par la décision attaquée au sens de l'article 230, quatrième alinéa, CE (arrêt *Micheli e.a./Commission*, précité, point 34).
- 67 La requérante fait valoir deux types d'intérêt à agir dans le présent recours: l'intérêt découlant de la protection de la santé publique et l'intérêt relatif à la défense de sa réputation professionnelle.

1. Sur l'intérêt à agir de la requérante pour la protection de la santé publique

a) Considérations générales

68 À titre liminaire, il y a lieu de souligner que, en vertu de l'article 152 CE (ex-article 129, paragraphe 1, premier alinéa, du traité CE), un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de la Communauté. Cette disposition implique l'obligation pour les institutions communautaires de garantir que leurs décisions sont prises en pleine considération des meilleures données scientifiques disponibles et qu'elles sont fondées sur les résultats les plus récents de la recherche internationale (arrêts du Tribunal du 11 septembre 2002, Pfizer Animal Health/Conseil, T-13/99, Rec. p. II-3305, point 158, et Alpharma/Conseil, T-70/99, Rec. p. II-3495, point 171).

69 À cet égard, il convient de relever que, en application de l'article 11 du règlement n° 2309/93, la Commission doit vérifier, pour autoriser la mise sur le marché d'un médicament, que les renseignements et documents fournis par le demandeur de l'AMM sont bien corrects et qu'ils démontrent de façon adéquate et suffisante la qualité, la sécurité et l'efficacité de ce médicament. La décision de la Commission de délivrer une AMM doit être prise, aux termes du troisième considérant du règlement n° 2309/93, dans l'intérêt de la santé publique, sur la base des critères scientifiques objectifs de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné, à l'exclusion de toute considération économique ou autre.

70 Afin que la Commission puisse satisfaire à ces obligations, le règlement n° 2309/93 et les actes auxquels il renvoie édictent des règles précises quant à la présentation des demandes d'autorisation de mise sur le marché, à leur instruction et aux décisions qui y font suite. En particulier, l'article 6, paragraphe 1, du règlement n° 2309/93 prévoit que «[l]a demande d'autorisation d'un médicament à usage humain doit être accompagnée des renseignements et des documents mentionnés aux articles 4 et 4 bis de la directive 65/65/CEE, à l'annexe de la

directive 75/318/CEE et à l'article 2 de la directive 75/319/CEE». En application de cette disposition, le demandeur de l'AMM doit joindre à sa demande toutes les informations relatives à l'évaluation scientifique du médicament concerné, et spécialement les informations concernant les résultats de tous les essais cliniques effectués, qu'ils soient favorables ou défavorables au produit (voir troisième alinéa de l'introduction et point A de la quatrième partie de l'annexe de la directive). Le respect des prescriptions énoncées à l'article 6, paragraphe 1, dudit règlement est essentiel pour assurer la réalisation de l'objectif fondamental de sauvegarde de la santé publique (ordonnance de référé, point 66, voir également, par analogie, arrêt *Norbrook Laboratories*, précité, points 40 et 41).

- 71 S'agissant plus précisément de la question de la signature des rapports relatifs aux essais cliniques, il y a lieu de relever, comme le fait la Commission, que l'indication figurant au point C, paragraphe 1, de la quatrième partie de l'annexe de la directive — selon laquelle le rapport final d'un tel essai doit être signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou, à défaut, par l'investigateur principal — permet de garantir l'authenticité dudit rapport dont la transmission à la Commission incombe au demandeur de l'AMM.
- 72 L'application de ces dispositions doit, en principe, permettre à la Commission de satisfaire aux obligations qui lui incombent au titre de l'article 11 du règlement n° 2309/93, sans qu'il soit, en principe, nécessaire pour elle d'obtenir ou de vérifier les informations relatives à l'évaluation scientifique du médicament concerné auprès d'autres personnes que le demandeur de l'AMM.
- 73 Néanmoins, il y a lieu d'observer qu'aucune des dispositions de la réglementation communautaire applicable n'interdit à la Commission, avant de délivrer l'AMM, de suivre une procédure au cours de laquelle des personnes autres que le demandeur de l'AMM pourraient lui faire part de leurs observations afin de lui permettre d'accomplir son obligation de vérifier, dans l'intérêt de la santé publique, que toutes les informations relatives à l'évaluation scientifique du médicament concerné, qu'elles soient favorables ou défavorables au produit, lui

ont bien été communiquées. Le fait que cette réglementation ne contient aucune disposition à cet effet ne saurait empêcher la Commission d'obtenir des informations auprès d'un tiers, lorsque cela est indispensable pour sauvegarder l'intérêt de la santé publique.

b) Sur l'examen des informations transmises par la requérante au CSP et à la Commission

- 74 Il convient d'abord d'examiner le rôle joué par la requérante aux différents stades de la procédure d'évaluation scientifique de la déféripone, afin de déterminer son éventuel intérêt à agir dans la présente affaire.
- 75 Au stade initial, c'est-à-dire jusqu'à l'intervention de la requérante dans la procédure d'évaluation scientifique, le rôle du Dr. Olivieri se caractérise principalement par le fait que ses travaux sur la déféripone forment une part essentielle des informations relatives à l'évaluation scientifique de ce produit (voir points 15 à 21 ci-dessus).
- 76 À la suite de la demande d'AMM, la Commission a envisagé d'autoriser la mise sur le marché de la déféripone en considération des seules informations communiquées par Apotex et examinées par le CSP dans le cadre de la procédure d'évaluation initiale.
- 77 C'est à ce moment là que la requérante a communiqué des informations au CSP qui ont entraîné la réouverture de la procédure d'évaluation scientifique (voir points 27 à 30 ci-dessus).

- 78 Il importe de relever que c'est de sa propre initiative que la Commission a suspendu la procédure d'AMM et demandé au CSP d'obtenir les clarifications scientifiques supplémentaires. Une telle initiative se justifie par rapport à l'objectif fondamental de la sauvegarde de la santé publique qui encadre les travaux de la Commission. Ainsi qu'il est exposé ci-dessus, la réglementation communautaire impose en effet à la Commission de vérifier que les renseignements et documents fournis par le demandeur de l'AMM sont corrects, afin de lui permettre d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné et d'autoriser sa mise sur le marché.
- 79 À ce stade de la procédure d'évaluation, la requérante pouvait ainsi se prévaloir de l'intérêt de la santé publique pour communiquer au CSP des informations susceptibles de remettre en cause l'évaluation scientifique initiale, étant donné que les informations qu'Apotex avait transmises dans la demande d'AMM ou lors de la procédure d'évaluation n'étaient pas complètes. La requérante pouvait également transmettre sa propre analyse des résultats de l'essai clinique LA-01, dans la mesure où elle estimait que le compte-rendu qui en était fait par le demandeur de l'AMM sans son accord était erroné.
- 80 Dès lors, dans une situation où comme en l'espèce les informations qui ont été directement communiquées par la requérante au CSP sont de nature à remettre en cause l'évaluation scientifique initiale du médicament en cause, comme cela est expressément reconnu dans la lettre de la Commission du 15 juin 1999, et où la personne responsable de l'authenticité des rapports finaux relatifs à certains essais cliniques conteste la véracité des informations communiquées sans son accord par le demandeur de l'AMM, la Commission est tenue dans l'intérêt de la santé publique d'examiner le contenu de ces informations. À défaut, la Commission ne serait plus en mesure de satisfaire à ses obligations au titre du règlement n° 2309/93.
- 81 Force est de conclure que la requérante a joué un rôle essentiel dans les travaux relatifs à la mise au point de la déféripone et que les informations qu'elle a transmises au CSP ont permis à la Commission de vérifier, dans l'intérêt de la

santé publique, que les renseignements et documents sur la base desquels la mise sur le marché de ce médicament a été autorisée étaient à la fois complets et corrects. Dans ces circonstances particulières, la requérante aurait été concernée, le cas échéant, par une décision de la Commission qui lui aurait été adressée et qui aurait porté refus d'examiner les informations qu'elle avait communiquées dans le cadre de la procédure d'évaluation scientifique de la déféprone ou par une décision de rejet implicite qui serait intervenue dans le cas où la Commission aurait adopté la décision d'AMM sans avoir examiné lesdites informations, et elle aurait été fondée à contester la légalité de l'une ou l'autre de ces décisions devant le Tribunal.

82 Cependant, à la suite de l'intervention de la requérante et de la suspension de la procédure d'AMM ainsi que de la demande d'examen complémentaire décidées par la Commission, l'évaluation scientifique initiale de la déféprone a été modifiée et complétée par le CSP. Au vu de la décision attaquée et des avis et rapports qui la fondent, aucun des arguments avancés par la requérante dans le cadre du présent recours n'étaye la thèse selon laquelle la Commission n'aurait pas pris en compte les informations directement communiquées par la requérante dans le cadre de la procédure d'évaluation.

83 Au terme de l'évaluation scientifique, le CSP, repris en cela par la Commission, justifie l'AMM de la déféprone pour les raisons suivantes:

- premièrement, l'indication de la déféprone est strictement limitée au traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou s'accompagne d'une toxicité sévère;

- deuxièmement, la déféripnone est relativement efficace, en ce sens qu'elle favorise l'élimination du fer et peut prévenir son accumulation chez certains patients traités avec ce produit, comme le montrent les résultats obtenus par référence à la concentration en sérum de ferritine dans le cadre notamment des essais LA-01, LA-02 et LA-03;

 - troisièmement, en dépit des informations concernant la moindre efficacité de la déféripnone comparée à la déféroxamine et du manque d'informations montrant qu'une balance de fer négative est atteinte à long terme, l'AMM de la déféripnone s'explique par l'absence d'autre solution thérapeutique à même de préserver la vie des patients visés par l'indication;

 - quatrièmement, afin d'obtenir des informations jugées nécessaires pour compléter l'évaluation scientifique de la déféripnone, l'AMM est assortie de nombreuses obligations spécifiques demandant à Apotex de fournir des données supplémentaires.
- 84 S'agissant des effets de la déféripnone sur le cœur, la requérante a directement communiqué au CSP ou à ses membres plusieurs informations relatives à cette question, et notamment l'information selon laquelle chez 32 % des patients traités à la déféripnone dans le cadre de l'essai LA-01 l'excès de fer apparaissait comme une constatation nouvelle ou empirait. Il ressort du dossier que ces informations ont été prises en compte lors de l'évaluation scientifique de la déféripnone. En effet, le résumé des caractéristiques du produit, qui figure à l'annexe I de la décision attaquée, met en garde le médecin traitant en indiquant que les données disponibles sont limitées quant à l'effet de la déféripnone sur la fonction cardiaque. De même, afin d'obtenir de telles données, la décision attaquée demande à Apotex de fournir, au titre des obligations spécifiques mises à sa charge, des données comparatives supplémentaires sur la survie et les insuffisances cardiaques ainsi que les données relatives aux évaluations par IRM obtenues dans le cadre de

l'essai LA-01. À cet égard, il convient de relever que l'obligation relative aux données IRM vise à remédier au fait — reconnu par la requérante lors de l'audience — que ces données n'avaient pas été communiquées au CSP par la requérante, alors même qu'elle les détenait et qu'elle refusait de les transmettre à Apotex.

85 S'agissant des effets de la déféripone sur le foie, la requérante a directement communiqué au CSP plusieurs informations y relatives, notamment en ce qui concerne le risque de décès prématuré engendré par la progression de la fibrose hépatique. Il ressort du dossier que ces informations ont retenu l'attention du CSP et du groupe d'experts dans le cadre de la procédure d'évaluation complémentaire. En effet, le résumé des caractéristiques du produit, qui figure à l'annexe I de la décision attaquée, a été modifié par rapport au projet initial afin de mieux prendre en considération les effets de la déféripone sur la fonction hépatique et de mettre notamment en garde le médecin traitant sur le doute qui existe encore concernant la possibilité d'aggravation de la fibrose hépatique par la déféripone et sur le lien qui existe entre la fibrose hépatique et l'hépatite C chez les patients thalassémiques. En outre, la décision attaquée demande à Apotex de fournir des données complémentaires sur la fibrose hépatique chez environ 30 patients traités à la déféripone durant quatre ans.

86 S'agissant de la concentration hépatique en fer, la requérante a directement communiqué au CSP les résultats obtenus à cet égard dans le cadre de l'essai LA-01. Il ressort du dossier que ces résultats ont été évalués lors de l'examen complémentaire réalisé par le rapporteur et le corapporteur du CSP et entériné par la Commission dans la décision attaquée. De plus, la décision attaquée demande à Apotex de fournir des données complémentaires sur l'efficacité et la sécurité après quatre ans de traitement à la déféripone chez environ 100 patients présentant une thalassémie. Dans ces circonstances, l'existence ou non des violations du protocole alléguées par Apotex et l'affirmation figurant dans le rapport public d'évaluation — sur la base d'une constatation effectuée dans le cadre de l'évaluation initiale —, selon laquelle le protocole de l'essai LA-01 n'a pas été suivi d'une manière satisfaisante, n'ont pas d'incidence sur l'évaluation scientifique du CSP, qui s'est prononcé dans les faits sur les résultats fournis par la requérante.

- 87 Par ailleurs, la requérante a directement fait part au CSP de ses doutes quant au risque lié à la mise sur le marché de la déféripnone, qui pourrait se voir prescrite en dehors de ses indications et ainsi menacer le processus vital des patients. Il ressort du dossier que ce risque a été pris en considération dans le cadre de la procédure d'évaluation. En effet, les conclusions du groupe d'experts et le rapport d'évaluation complémentaire permettent de constater que les préoccupations relatives à ce risque évoquées par la requérante dans sa lettre du 28 avril 1999 ont été examinées dans le cadre de l'évaluation scientifique et qu'elles ont entraîné l'adoption de mesures de surveillance en vue d'y répondre. Ainsi, le CSP a demandé à Apotex de s'engager à transmettre les ventes totales réalisées au sein de chaque État membre lors de l'année suivant la décision d'AMM, ce qu'Apotex a accepté de faire dans une lettre en date du 23 juin 1999. À cet égard, il y a lieu de relever que, en réponse aux questions posées dans le cadre des mesures d'organisation de la procédure, la Commission a précisé — sans être contestée par la requérante — que les ventes de Ferriprox effectuées par Apotex permettaient de couvrir les besoins d'environ 1 400 patients sur les 2 000 personnes susceptibles, selon la Commission, d'être traitées à la déféripnone.
- 88 Ainsi, il ressort de ce qui précède que les informations directement communiquées par la requérante au CSP ont bien été examinées et prises en compte lors de la procédure d'évaluation complémentaire: certaines de ces informations ont entraîné la modification de cette évaluation, alors que d'autres avaient déjà été prises en considération pour limiter les indications thérapeutiques de la déféripnone ou faire l'objet de l'une des obligations spécifiques mises à la charge d'Apotex dans la décision attaquée.
- 89 S'agissant des informations fournies par le demandeur dans la demande d'AMM, la requérante n'est pas fondée à alléguer que le CSP et la Commission n'ont pas vérifié l'exactitude et le caractère complet de ces informations. Cette argumentation manque en fait, étant donné précisément que, à la suite de l'intervention de la requérante et de la demande de la Commission de rouvrir la procédure d'évaluation, le CSP a vérifié auprès d'Apotex, par lettre du 20 mai 1999, le caractère complet des informations scientifiques fournies dans la demande d'AMM et lors de la procédure d'évaluation initiale et que le CSP et le groupe d'experts ont, après examen des informations communiquées par Apotex — en réponse à la lettre du CSP du 20 mai 1999 — et la requérante, conclu qu'il n'y

avait pas lieu de reconsidérer l'avis initial favorable à la délivrance de l'AMM, si ce n'est pour préciser le risque relatif à la fibrose hépatique et prendre en compte le risque d'une prescription de la déféripone en dehors de son indication.

90 De même, il y a lieu de relever que la requérante ne peut pas alléguer l'existence d'un vice de forme du seul fait de l'absence de sa signature sur le rapport d'essai clinique LA-01 (ou sur le rapport d'essai clinique LA-03) communiqué dans la demande d'AMM présentée par Apotex. En effet, si la réglementation applicable dispose que le rapport final d'un essai clinique doit être signé par les investigateurs ou l'investigateur principal (voir point C, paragraphe 1, de la quatrième partie de l'annexe de la directive), il ressort également de cette réglementation que, en cas d'essai incomplet ou d'essai interrompu, tous les renseignements pertinents relatifs à cet essai doivent être fournis dans le cadre de la demande d'AMM (voir introduction de l'annexe de la directive). Compte tenu de l'interruption des essais LA-01 et LA-03, la signature de la requérante sur les rapports de ces essais, qui étaient assortis d'explications relatives aux raisons pour lesquelles Apotex avait décidé d'y mettre fin, n'était pas formellement requise par la réglementation applicable. De plus, il ressort des données de l'espèce que la requérante a fourni au CSP les informations nécessaires afin de garantir l'authenticité des résultats obtenus dans le cadre de l'essai LA-01.

91 Dès lors, il y a lieu de conclure que, si la requérante était en droit de s'assurer que le CSP et la Commission examinent les informations qu'elle a directement transmises au CSP afin de contribuer à l'évaluation scientifique de la déféripone et de garantir l'authenticité des résultats obtenus dans le cadre de l'essai LA-01, ce droit s'est éteint à compter du moment où lesdites informations ont été examinées et prises en compte dans le cadre de cette procédure d'évaluation.

92 En conséquence, la requérante n'a plus d'intérêt à agir pour contester la légalité de la décision attaquée en ce qui concerne l'examen de l'exactitude et du caractère complet des informations scientifiques relatives à la déféripone.

c) Sur l'évaluation scientifique faite par le CSP et entérinée par la Commission

- 93 À la différence d'Apotex, demandeur de l'AMM et à ce titre destinataire de la décision attaquée, la requérante ne saurait prétendre pouvoir contester dans le cadre d'un recours en annulation l'évaluation scientifique faite par le CSP et entérinée par la Commission. Certes, la requérante était particulièrement bien qualifiée pour fournir au CSP des informations importantes et pertinentes en raison de son statut de spécialiste reconnue de la thalassémie majeure et de son importante contribution aux recherches sur lesquelles se fonde la demande d'Apotex. De plus, la Commission était tenue, dans l'intérêt de la santé publique, de prendre en considération et d'évaluer soigneusement les données scientifiques et les opinions que la requérante lui avait communiquées. Cependant, dans le cadre de la réglementation applicable aux AMM, le rôle de la requérante ne saurait être assimilé à celui du demandeur de l'AMM, qui intervient dans la procédure administrative en application d'un droit que cette réglementation lui a conféré. La participation de la requérante dans la procédure d'évaluation se limite donc à la seule production d'informations pertinentes relatives à la défériprone et non à l'évaluation scientifique de ces données en vue d'autoriser la mise sur le marché de ce produit, tâche qui incombe exclusivement à la Commission dans le cadre des procédures mises en place par le règlement n° 2309/93.
- 94 En effet, à la différence d'autres procédures administratives communautaires, notamment dans le domaine des règles de concurrence, au cours desquelles des parties tierces, à savoir les parties intéressées ou potentiellement affectées par l'éventuelle décision de l'institution, sont en droit d'être entendues par celle-ci avant que la décision ne soit prise, le règlement n° 2309/93 instaure une procédure purement bilatérale. Il s'agit, en effet, d'une procédure entre le demandeur et l'administration, au cours de laquelle celle-ci doit prendre en compte l'intérêt du demandeur à obtenir une AMM et l'intérêt public tenant à la protection de la santé humaine. La requérante, en sa qualité de tiers, ne peut participer à cette procédure ni s'ériger en interlocuteur du CSP et de la Commission s'agissant de l'évaluation des données scientifiques relatives au médicament concerné.

95 En conséquence, la requérante n'a pas d'intérêt à agir pour contester la légalité de la décision attaquée au nom de la protection de la santé publique en ce qui concerne l'évaluation scientifique de la déféripone.

2. Sur l'intérêt à agir de la requérante pour la défense de sa réputation professionnelle

96 La requérante prétend également avoir intérêt à agir pour la défense de sa réputation professionnelle, laquelle aurait été mise en cause dans la décision attaquée qui écarterait certains résultats obtenus dans le cadre de l'essai LA-01 au motif qu'ils auraient donné lieu à des violations du protocole.

97 Cependant, il ressort du dossier que, contrairement à ce que pourrait croire la requérante, sa réputation professionnelle a joué un rôle important dans le cadre de la procédure d'évaluation scientifique menée par le CSP, ainsi que cela a été décrit ci-dessus (voir, notamment, points 78 à 81). Ainsi, c'est en considération du rôle que la requérante a joué dans les travaux relatifs à la mise au point de ce produit et de sa réputation professionnelle que les observations qu'elle avait directement transmises au CSP ont entraîné la réouverture de la procédure d'évaluation, la convocation d'un groupe d'experts et la modification du projet de décision. Le seul fait que, à l'issue de l'évaluation scientifique, l'AMM a été accordée à Apotex en dépit des observations critiques formulées par la requérante n'implique en rien un jugement négatif sur sa réputation professionnelle ni le rejet de sa propre évaluation scientifique. Il convient de rappeler, à cet égard, que la décision que la Commission était appelée à prendre n'exigeait pas qu'elle statue sur le bien-fondé ou non des deux propositions contradictoires avancées par le demandeur et la requérante. Le CSP et la Commission devaient procéder à un examen consistant à mettre en balance, d'une part, l'intérêt du demandeur à effectuer la commercialisation du médicament et les bénéfices qu'il pourrait entraîner pour ceux qui sont affectés par la thalassémie majeure et, d'autre part, les risques potentiels pour la

santé humaine identifiés par l'évaluation scientifique au cours de la procédure. Le fait que le CSP et, par la suite, la Commission se sont prononcés en faveur du demandeur et, ce faisant, en faveur des patients potentiellement bénéficiaires du médicament n'implique pas qu'ils aient constaté que les risques identifiés par la requérante n'existaient pas ni que les réserves qu'elle avait exprimées aient été ainsi écartées.

- 98 De plus, et en tout état de cause, à supposer même que la réputation professionnelle de la requérante soit mise en cause dans la décision attaquée, cela ne lui conférerait pas pour autant un intérêt à agir pour contester ladite décision, étant donné que l'article 68 du règlement n° 2309/93 ne permet pas à la Commission de prendre en compte ce type d'élément dans les décisions d'AMM (voir, par analogie, arrêt Norbrook Laboratories, précité, points 40 et 41).
- 99 En conséquence, la requérante ne peut prétendre avoir un intérêt à agir au nom de la défense de sa réputation professionnelle dans la présente affaire.

3. Conclusion

- 100 Il ressort de ce qui précède que la requérante ne peut pas se prévaloir d'un intérêt à agir au nom de la protection de la santé publique ou au nom de la défense de sa réputation professionnelle. Dès lors, en l'absence d'intérêt à agir contre la décision attaquée, il y a lieu de déclarer le présent recours irrecevable.

Sur les dépens

- 101 Aux termes de l'article 87, paragraphe 2, du règlement de procédure, la partie qui succombe est condamnée aux dépens, s'il est conclu en ce sens. La requérante ayant succombé, il y a lieu de la condamner à supporter ses propres dépens et ceux exposés par la Commission et l'EMEA, y compris ceux afférents à la procédure de référé.
- 102 Aux termes de l'article 87, paragraphe 4, troisième alinéa, du même règlement, le Tribunal peut ordonner qu'une partie intervenante supportera ses propres dépens. En conséquence, Apotex supportera ses propres dépens, tant dans l'affaire au principal que dans la procédure de référé.

Par ces motifs,

LE TRIBUNAL (cinquième chambre)

déclare et arrête:

1) Le recours est rejeté comme irrecevable.

- 2) La requérante supportera ses propres dépens ainsi que les dépens exposés par la Commission et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, y compris ceux afférents à la procédure de référé.

- 3) L'intervenante supportera ses propres dépens, tant dans l'affaire au principal que dans la procédure de référé.

García-Valdecasas

Lindh

Cooke

Ainsi prononcé en audience publique à Luxembourg, le 18 décembre 2003.

Le greffier

Le président

H. Jung

P. Lindh