

ORDONNANCE DU PRÉSIDENT DU TRIBUNAL
7 avril 2000 *

Dans l'affaire T-326/99 R,

Nancy Fern Olivieri, demeurant à Toronto (Canada), représentée par MM. P. Sands et J. Marks, barristers, et R. Stein, solicitor, ayant élu domicile à Luxembourg en l'étude Nathan et Noesen, 18, rue des Glacis,

partie requérante,

contre

Commission des Communautés européennes, représentée par MM. R. Wainwright, conseiller juridique, et H. Støvlbæk, membre du service juridique, en qualité d'agents, ayant élu domicile à Luxembourg auprès de M. C. Gómez de la Cruz, membre du service juridique, Centre Wagner, Kirchberg,

partie défenderesse,

soutenue par

Apotex Europe Ltd, établie à Leeds (Royaume-Uni), représentée par M^{es} P. Bogaert et M. Le Berre, avocats au barreau de Bruxelles, S. Fries, avocat

* Langue de procédure: l'anglais.

à Carlsruhe, et M. G. Castle, solicitor, ayant élu domicile à Luxembourg en l'étude de M^e A. Lutgen, 1, rue Jean-Pierre Brasseur,

partie intervenante,

ayant pour objet une demande de sursis à l'exécution de la décision de la Commission du 25 août 1999 autorisant la mise sur le marché du médicament à usage humain « Ferriprox » (JO C 270, p. 2),

LE PRÉSIDENT DU TRIBUNAL DE PREMIÈRE INSTANCE
DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

rend la présente

Ordonnance

Cadre juridique

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

- 1 Aux termes de l'article 5 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):

«Le comité des spécialités pharmaceutiques institué par l'article 8 de la directive 75/319/CEE [...] est chargé de formuler l'avis de l'agence [européenne pour l'évaluation des médicaments] sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés suivant la procédure centralisée, l'autorisation, les modifications, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, conformément aux dispositions du présent titre, ainsi que la pharmacovigilance.»

- 2 Son article 6, paragraphe 1, 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».

- 3 Selon l'article 7:

«Aux fins de la préparation de son avis, le comité [des spécialités pharmaceutiques]:

- a) vérifie 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 examine si les conditions auxquelles le présent règlement soumet la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament sont réunies;

[...]»

4 L'article 11 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 [...]»

5 L'article 13, paragraphe 2, 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.»

6 L'article 68, paragraphe 2, énonce:

«Une autorisation de mettre sur le marché un médicament relevant du champ d'application du présent règlement ne peut être accordée [...] que conformément aux procédures prévues par le présent règlement.»

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

7 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
II - 1992

normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 1), 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).

- 8 La quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318 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.

- 9 Le deuxième considérant de la quatrième partie de ladite annexe définit l'essai clinique comme « tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires, malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi ».

- 10 Le point C de la quatrième partie de l'annexe régit la présentation des résultats des essais cliniques. Le paragraphe 1 de ce point C indique:

« 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 l'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,

[...]

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

- 12 La thalassémie majeure est une maladie génétique caractérisée par une anémie grave. Pour soigner celle-ci, des transfusions sanguines fréquentes sont indispensables. Elles conduisent cependant 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 de fer entraîne des lésions, en particulier du coeur et du foie, qui réduisent l'espérance de vie du patient.

- 13 Le traitement pharmacologique actuellement disponible pour lutter contre la surcharge ferrique est la déféroxamine. Le traitement à la déféroxamine est, toutefois, inconfortable, car celle-ci est administrée 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 Le D^f Nancy Fern Olivieri est une spécialiste mondialement reconnue de cette maladie. Dans le cadre de ses recherches sur le traitement des personnes atteintes par celle-ci, elle a entrepris, dès 1989, des études approfondies et des essais importants de la déféripone, un agent chélateur du fer administré par voie orale.
- 15 De 1989 à mai 1996, la requérante a participé, en qualité d'investigateur, à trois essais cliniques de la déféripone, partiellement financés par la société Apotex et référencés LA-01, LA-02 et LA-03. Elle a été l'investigateur principal des essais LA-01 et LA-03.
- 16 L'essai LA-01, un essai randomisé de la déféripone et de la déféroxamine, était destiné à évaluer l'efficacité relative des deux substances. L'essai LA-03 visait à apprécier l'efficacité et la sécurité d'emploi de la déféripone à long terme. Le 24 mai 1996, Apotex a mis prématurément fin aux essais LA-01 et LA-03.

- 17 L'essai LA-02 était une étude de sécurité ciblée des troubles du fonctionnement de la moelle osseuse et des articulations. La requérante n'a pas participé à l'essai jusqu'à son terme.
- 18 Aucun des rapports des trois essais cliniques ne porte la signature de la requérante.
- 19 Dans le cadre d'une étude postérieure aux essais LA-01 et LA-03, la requérante est parvenue à la conclusion que la déféripone était toxique pour le coeur et le foie, son utilisation comportant des risques considérables de développement des maladies cardiaques et de survenance de fibrose hépatique. Elle a immédiatement interrompu la poursuite d'essais du produit sur des humains.
- 20 Le 6 février 1998, Apotex Europe Ltd (ci-après « Apotex ») a présenté à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (ci-après l'« Agence »), en vertu de l'article 4, paragraphe 1, du règlement n° 2309/93, une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament « Ferriprox », dont la substance active est la déféripone. Ce médicament, qui présente l'avantage d'être administré par voie orale, a pour fonction, comme la déféroxamine, de lutter contre la surcharge en fer.
- 21 Ce médicament a fait l'objet de la procédure d'autorisation centralisée.

- 22 Lors de la procédure d'évaluation, Apotex a fourni des explications écrites et orales, et le comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le «CSP») a rendu, le 27 janvier 1999, un avis favorable à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché 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 75/318.
- 23 En l'absence de contestation de la part d'Apotex, l'avis favorable du CSP a été considéré comme définitif et a été transmis par l'Agence à la Commission le 4 mars 1999. Cette information a été rendue publique en avril 1999.
- 24 Ayant eu connaissance de cette information, la requérante a fait part à l'Agence, dès le 28 avril 1999, de ses inquiétudes relatives aux risques sanitaires occasionnés par la mise sur le marché du Ferriprox. Elle a, en particulier, souligné le risque de fibrose hépatique auquel seraient exposés les patients recevant de la déféripone.
- 25 Le 20 mai 1999, le président du CSP a indiqué à la Commission avoir reçu de nouvelles informations potentiellement importantes au sujet de la sécurité de la déféripone, lesquelles allaient être rapidement analysées à la lumière des données antérieures, afin de déterminer si le rapport avantage/risque s'en trouvait modifié. Le CSP a interrogé la Commission sur la procédure à suivre en pareille hypothèse. Parallèlement, Apotex a été invitée à compléter le dossier de demande d'autorisation 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'Agence.
- 26 Par lettre du 15 juin 1999, la Commission a demandé au CSP d'examiner «s'il exist[ait] de nouvelles questions scientifiques ou techniques importantes qui n'auraient pas été traitées dans l'avis de l'[A]gence».

- 27 Au cours des mois de mai et de juin 1999, la requérante a entretenu des contacts réguliers avec l'Agence, soit par l'intermédiaire de ses avocats, soit directement, au sujet des préoccupations que lui inspirait la déféripone.
- 28 Le 21 juin 1999, un groupe de travail d'experts ad hoc (ci-après le « groupe ad hoc »), constitué au sein de l'Agence, s'est réuni pour examiner les nouvelles informations relatives à la sécurité du produit et leurs implications.
- 29 En considération des recommandations du groupe ad hoc, le CSP a conclu au maintien de l'avis favorable à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché 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, ce dont l'Agence a informé la Commission le 7 juillet 1999.
- 30 L'avis révisé du CSP a été intégré dans un projet de décision révisé. Après que le comité permanent des médicaments à usage humain, visé à l'article 73 du règlement n° 2309/93, a émis un avis positif sur le projet de décision révisé le 13 août 1999, 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 litigieuse »), 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'autorisation de mise sur le marché a été publiée au *Journal officiel des Communautés européennes* le 24 septembre 1999 (JO C 270, p. 2).

Procédure

- 31 Par requête déposée au greffe du Tribunal le 19 novembre 1999, la requérante a introduit un recours visant à l'annulation, d'une part, de la décision litigieuse et, d'autre part, de l'avis révisé du CSP du 23 juin 1999.
- 32 Par acte séparé déposé le même jour, la requérante a introduit la présente demande de sursis à l'exécution de la décision litigieuse.
- 33 Le 9 décembre 1999, la Commission a déposé ses observations sur la demande en référé.
- 34 Le 17 janvier 2000, la requérante a présenté une réponse écrite aux observations de la Commission. Invitée à prendre position sur un point spécifique développé dans la réponse de la requérante, la Commission a déposé de nouvelles observations le 28 janvier 2000.
- 35 Par lettre du 4 février 2000, enregistrée au greffe du Tribunal le 7 février suivant, la requérante a demandé que plusieurs documents mentionnés dans les observations de la Commission soient produits par celle-ci, ainsi que d'autres documents.

- 36 Le 7 février 2000, la requérante a déposé une version modifiée de sa réponse aux observations de la Commission du 28 janvier 2000, ainsi que de nouvelles annexes.
- 37 Le 10 février 2000, la Commission a produit certains des documents identifiés dans la lettre de la requérante du 4 février 2000. Elle a toutefois indiqué que d'autres documents ne pouvaient pas être transmis soit pour des raisons de confidentialité des données qu'ils contiennent, soit parce qu'elle n'en disposait pas.
- 38 Par requête déposée au greffe du Tribunal le 1^{er} décembre 1999, Apotex a demandé à être admise à intervenir au soutien des conclusions de la Commission dans l'affaire en référé.
- 39 Cette demande en intervention a été signifiée aux parties, conformément à l'article 116, paragraphe 1, du règlement de procédure du Tribunal, lesquelles ont fait part de leurs observations dans les délais impartis.
- 40 Par ordonnance du 1^{er} février 2000, le président du Tribunal a admis l'intervention d'Apotex, laquelle a été autorisée à présenter ses observations oralement lors de l'audition.

- 41 Les parties ont été entendues en leurs explications le 15 février 2000.
- 42 Le 16 février 2000, la Commission a déposé une version non confidentielle du document figurant à l'annexe 1 de ses observations, lequel a été immédiatement notifié aux autres parties.

En droit

- 43 En vertu des dispositions combinées des articles 242 CE et 243 CE et de l'article 4 de la décision 88/591/CECA, CEE, Euratom du Conseil, du 24 octobre 1988, instituant un tribunal de première instance des Communautés européennes (JO L 319, p. 1), tel que modifié par la décision 93/350/Euratom, CECA, CEE du Conseil, du 8 juin 1993 (JO L 144, p. 21), le Tribunal peut, s'il estime que les circonstances l'exigent, ordonner le sursis à l'exécution de l'acte attaqué ou prescrire les mesures provisoires nécessaires.
- 44 L'article 104, paragraphe 2, du règlement de procédure prévoit que les demandes relatives à des mesures provisoires doivent spécifier les circonstances établissant l'urgence ainsi que les moyens de fait et de droit justifiant à première vue (*fumus boni juris*) l'octroi des mesures auxquelles elles concluent. Ces conditions sont cumulatives, de sorte qu'une demande de sursis à exécution doit être rejetée dès lors que l'une d'elles fait défaut (ordonnance du président du Tribunal du 30 juin 1999, *Alpharma/Conseil*, T-70/99 R, Rec. p. II-2027, point 42). Le juge des référés procède également, le cas échéant, à la mise en balance des intérêts en présence (ordonnance du président de la Cour du 29 juin 1999, *Italie/Commission*, C-107/99 R, Rec. p. I-4011, point 59, et ordonnances du président du Tribunal du 21 juillet 1999, *DSR-Senator Lines/Commission*, T-191/98 R, Rec. p. II-2531, point 22, et du 25 novembre 1999, *Martinez et de Gaulle/Parlement*, T-222/99 R, Rec. p. II-3397, point 22).

Sur la recevabilité

Arguments des parties

- 45 La requérante estime que la qualité pour agir doit lui être reconnue.
- 46 En premier lieu, elle serait individuellement concernée en raison du droit de participer à la procédure d'adoption de la décision litigieuse que lui confère la réglementation applicable, à savoir le point C, paragraphe 1, de la quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318 qui prévoit que le rapport final de chaque essai clinique doit être signé par l'investigateur.
- 47 Elle rappelle que le CSP s'est fondé sur les essais LA-01 et LA-03 pour évaluer le Ferriprox, essais dont elle a été l'investigateur principal et dont les résultats ont été transcrits dans des rapports qu'elle n'a pas signés. Dès lors, les dispositions de l'article 6, paragraphe 1, du règlement n° 2309/93, qui prévoient, par renvoi à l'annexe de la directive 75/318, que les rapports remis à l'Agence doivent porter la signature de l'investigateur, auraient été méconnues.
- 48 En outre, le groupe ad hoc aurait reconnu l'importance du rôle joué par la requérante dans la procédure d'évaluation, ainsi que la gravité des questions qu'elle a soulevées.
- 49 En second lieu, la requérante serait individuellement concernée en raison de certaines qualités spécifiques. En effet, l'autorisation aurait été accordée sur le fondement des essais menés par elle. Elle serait donc la seule personne en mesure

de confirmer que les résultats des tests cliniques ont été correctement présentés par Apotex dans sa demande d'autorisation. Elle serait également la seule personne à voir sa réputation affectée par le crédit que la Commission a accordé aux rapports des essais cliniques dont elle avait la responsabilité principale et dont les conclusions ont été détournées.

50 La Commission conteste la qualité pour agir de la requérante au motif que celle-ci ne serait concernée par la décision litigieuse ni individuellement, au sens de l'arrêt de la Cour du 15 juillet 1963, Plaumann/Commission (25/62, Rec. p. 197), ni directement.

51 En premier lieu, la réglementation applicable ne conférerait pas aux tiers un droit de participer à la procédure d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Elle n'accorderait aucune garantie de procédure, permettant à un tiers de faire valoir ses intérêts légitimes, dont il pourrait invoquer la violation (voir, notamment, arrêts de la Cour du 28 janvier 1986, Cofaz e.a./Commission, 169/84, Rec. p. 391, point 23, et du 22 octobre 1986, Metro/Commission, 75/84, Rec. p. 3021, point 22; arrêts du Tribunal du 18 mai 1994, BEUC et NCC/Commission, T-37/92, Rec. p. II-285, point 36, et du 27 avril 1995, CCE de la Société générale des grandes sources e.a./Commission, T-96/92, Rec. p. II-1213, points 31 et suivants). L'obligation imposée à l'investigateur de signer les rapports décrivant les essais qu'il réalise, conformément à l'article 6 du règlement n° 2309/93 qui renvoie à l'annexe de la directive 75/318, ne constituerait pas une «garantie procédurale» à son profit. En conséquence, la participation de la requérante à la procédure d'adoption de la décision litigieuse ne serait pas, en soi, de nature à l'individualiser par rapport à celle-ci, dans la mesure où la réglementation applicable ne prévoit pas de droit subjectif à être entendu 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, point 73).

52 Ensuite, les résultats des essais LA-01 et LA-03, figurant dans des rapports non signés par la requérante, n'auraient pas été déterminants dans l'appréciation portée par le CSP. L'absence de signature s'expliquerait par la découverte de

problèmes dans la conduite des essais qui auraient justifié qu'Apotex y mette un terme. En toute hypothèse, Apotex aurait été tenue, en vertu de la réglementation applicable, de présenter toute information relative à l'évaluation du médicament concerné, y compris les rapports dépourvus de la signature de l'investigateur.

- 53 Enfin, l'autorisation de mise sur le marché ayant été accordée en raison de «circonstances exceptionnelles», celle-ci aurait pu être délivrée sans disposer de toutes les données cliniques requises.
- 54 En second lieu, la requérante ne serait pas concernée individuellement par des qualités particulières et/ou une situation de fait.
- 55 Les effets de la décision litigieuse sur la réputation de la requérante ne seraient pas de nature à l'individualiser. Sur ce point, la Commission souligne que le règlement n° 2309/93 ne lui permet pas de prendre en compte des éléments tels que ceux invoqués par la requérante. Il ressortirait de l'article 68 de ce règlement que les critères de sécurité, d'efficacité et de qualité de produit s'appliquent à l'exclusion de tout autre critère pour décider de l'octroi d'une autorisation (arrêts de la Cour du 26 janvier 1984, Clin-Midy e.a., 301/82, Rec. p. 251, du 7 décembre 1993, Pierrel e.a., C-83/92, Rec. p. I-6419, et du 2 avril 1998, Norbrook Laboratories, C-127/95, Rec. p. I-1531).
- 56 En outre, à supposer même que la requérante ait été la seule personne en mesure de confirmer que les résultats des essais qu'elle a réalisés n'ont pas été dénaturés par Apotex, elle ne serait pas, pour autant, individualisée par rapport à la décision litigieuse, dès lors que les objections qu'elle a soulevées ont été examinées par l'Agence et que le CSP a émis un avis révisé.
- 57 La requérante ne serait pas non plus directement concernée par la décision litigieuse. En effet, elle n'aurait pas démontré que cette dernière porte directement

atteinte à sa réputation. Les craintes de la requérante ne seraient pas suffisamment étayées et donc suffisamment concluantes pour démontrer un lien de causalité manifeste entre la décision litigieuse et ses prétendus effets négatifs contre elle. En tout état de cause, le préjudice causé à la réputation de la requérante ne résulterait pas de ladite décision, mais de la prétendue dénaturation des conclusions de ses rapports remis par Apotex.

Appréciation du juge des référés

- 58 En vertu des dispositions de l'article 104, paragraphe 1, deuxième alinéa, du règlement de procédure, une demande de mesures provisoires n'est recevable que si elle émane d'une partie à une affaire dont le Tribunal est saisi. Cette règle n'est pas une simple formalité mais présuppose que le recours au fond, sur lequel se greffe la demande en référé, puisse être effectivement examiné par le Tribunal.
- 59 Selon une jurisprudence constante, le problème de la recevabilité du recours au principal ne doit pas, en principe, être examiné dans le cadre d'une procédure en référé sous peine de préjuger l'affaire au principal. Il peut, néanmoins, s'avérer nécessaire, lorsque, comme en l'espèce, l'irrecevabilité manifeste du recours au principal sur lequel se greffe la demande en référé est soulevée, d'établir l'existence de certains éléments permettant de conclure, à première vue, à la recevabilité d'un tel recours (ordonnance du président de la Cour du 27 janvier 1988, *Distrivet/Conseil*, 376/87 R, Rec. p. 209, point 21; ordonnances du président du Tribunal du 30 juin 1999, *Pfizer Animal Health/Conseil*, T-13/99 R, Rec. p. II-1961, point 121, et du 15 février 2000, *Hözl e.a./Commission*, T-1/00 R, Rec. p. II-251, point 21).
- 60 En l'espèce, la décision litigieuse n'a pas été adressée à la requérante. Il lui incombe donc de montrer qu'il existe des éléments permettant de penser que cette décision la concerne directement et individuellement au sens de l'article 230, quatrième alinéa, CE.

- 61 Pour démontrer que la décision litigieuse la concerne individuellement, la requérante se prévaut, notamment, du droit de participer à la procédure d'adoption de l'acte conféré par la réglementation applicable.
- 62 À ce propos, il est de jurisprudence constante que le fait qu'une personne intervienne, d'une manière ou d'une autre, dans le processus menant à l'adoption d'un acte communautaire n'est de nature à individualiser cette personne par rapport à l'acte en question que lorsque la réglementation communautaire lui accorde certaines garanties de procédure (ordonnances du Tribunal du 9 août 1995, *Greenpeace e.a./Commission*, T-585/93, Rec. p. II-2205, points 56 et 63, et du 8 juillet 1999, *Area Cova e.a./Conseil et Commission*, T-12/96, Rec. p. II-2301, point 59; arrêts du Tribunal du 13 décembre 1995, *Exporteurs in Levende Varkens e.a./Commission*, T-481/93 et T-484/93, Rec. p. II-2941, point 55, et du 5 juin 1996, *Kahn Scheepvaart/Commission*, T-398/94, Rec. p. II-477, points 48 et 49).
- 63 Il y a lieu d'observer qu'aucune des dispositions de la réglementation communautaire applicable n'impose à la Commission, avant de délivrer l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, de suivre une procédure au cours de laquelle des personnes autres que le demandeur de l'autorisation auraient, notamment, le droit d'être entendues.
- 64 Toutefois, le paragraphe 1 du point C de la quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318 prévoit que les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif et précise que le rapport final doit être signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs ou, à défaut, par l'investigateur principal.

- 65 Si cette disposition ne constitue pas une garantie de procédure, en ce qu'elle ne prévoit pas la participation de l'investigateur, devant l'Agence et la Commission, à la procédure conduisant à l'adoption de l'acte, il ne saurait, toutefois, être exclu que sa méconnaissance puisse être de nature à individualiser l'investigateur dont la signature ne serait pas apposée sur le rapport final remis à l'Agence par rapport à l'acte autorisant la mise sur le marché du médicament concerné. En effet, la conduite des essais cliniques par l'investigateur constitue un préalable indispensable à toute demande d'autorisation et la signature qu'il appose sur le rapport final garantit l'authenticité des données qu'il contient.
- 66 Sur ce point, il importe également de relever que 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 ». 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 (voir, par analogie, arrêt *Norbrook Laboratories*, précité, points 40 et 41).
- 67 En l'occurrence, il échet de constater, aux seules fins de l'appréciation à première vue de la recevabilité du recours au principal, que les rapports des essais LA-01 et LA-03, dont la requérante était l'investigateur principal, n'ont pas été signés par elle.
- 68 En outre, il a été jugé qu'un requérant peut prétendre être affecté par un acte d'une manière qui le caractérise par rapport à toute autre personne, quelle que

soit la nature des intérêts affectés, économiques ou autres (ordonnance Greenpeace e.a./Commission, précitée, point 50). Dès lors, il ne saurait être exclu que la requérante, spécialiste reconnue dans le traitement des personnes atteintes de thalassémie majeure et investigateur principal des essais LA-01 et LA-03, puisse invoquer un intérêt tenant à la préservation de la santé desdites personnes.

- 69 Il s'ensuit que, dans la mesure où, d'une part, la réglementation applicable a été édictée afin d'assurer la protection d'un niveau élevé de santé publique et, d'autre part, la requérante invoque l'intérêt qu'elle a à défendre la protection de la santé publique, il y a lieu de considérer qu'il existe des éléments permettant de penser que la requérante pourrait être individuellement concernée par la décision litigieuse.
- 70 En outre, dès lors que le risque d'atteinte à la santé publique résulte directement de la mise sur le marché du Ferriprox, la requérante est, à première vue, directement concernée par la décision litigieuse. En effet, la volonté d'Apotex de donner suite à l'autorisation de mise sur le marché du Ferriprox ne fait aucun doute (voir, par analogie, arrêt du Tribunal du 27 avril 1995, ASPEC e.a./Commission, T-435/93, Rec. p. II-1281, point 60).
- 71 Au vu de ce qui précède, il convient de considérer qu'il existe des éléments permettant de penser que le recours au principal, sur lequel se greffe la demande en référé, pourrait être déclaré recevable.

Sur le *fumus boni juris*

Arguments des parties

- 72 Dans sa demande en référé, la requérante se réfère aux moyens qu'elle a soulevés dans le cadre de son recours en annulation pour justifier, à première vue, l'octroi du sursis à l'exécution de la décision litigieuse.
- 73 Premièrement, la décision litigieuse serait fondée sur les informations contenues dans la demande d'autorisation déposée par Apotex. Toutefois, en violation des dispositions des articles 7 et 11 du règlement n° 2309/93, ces informations n'auraient fait l'objet d'aucune vérification.
- 74 Deuxièmement, des erreurs manifestes auraient été commises dans l'appréciation de ladite demande. En effet, les travaux connus et réalisés par la requérante et par des chercheurs indépendants concernant la sécurité et l'efficacité de la déféripone n'auraient pas été pris en compte ou, à tout le moins, pas de manière satisfaisante.
- 75 Troisièmement, les dispositions de l'article 13 du règlement n° 2309/93, qui permettent de délivrer une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans des « circonstances exceptionnelles », auraient été erronément appliquées. En particulier, dans la mise en œuvre de ces dispositions, la Commission n'aurait pas procédé à une mise en balance raisonnable entre, d'une part, le risque accru de dommages liés à l'utilisation de la déféripone et, d'autre part, l'efficacité thérapeutique de ce produit pour le malade. En outre, la Commission n'aurait pas suffisamment pris en compte le fait qu'un nombre très restreint de personnes sont atteintes par la maladie et que la plupart d'entre elles peuvent être soignées avec des méthodes déjà éprouvées et sûres. La Commission n'aurait donc pas été en mesure de justifier, en l'espèce, de l'existence de circonstances exceptionnelles.

- 76 Quatrièmement, en recourant à la procédure des circonstances exceptionnelles visée par l'article 13, paragraphe 2, du règlement n° 2309/93 au motif que la déféripone était une substance nécessaire pour la catégorie des patients ne pouvant pas utiliser d'autres produits, la Commission aurait méconnu le principe de proportionnalité. Dans la mesure où seulement 40 patients répartis dans le monde appartiendraient à cette catégorie, la décision appropriée aurait été de limiter l'application de la déféripone à celle-ci dans le cadre d'un essai clinique strictement contrôlé. Ainsi, les patients ne relevant pas de cette catégorie n'auraient pas été, inutilement, exposés à des risques sanitaires sérieux.
- 77 Enfin, cinquièmement, le principe de précaution aurait été méconnu. À cet égard, la requérante souligne que les conclusions du groupe ad hoc relèvent que les informations qu'elle a fournies renforcent les doutes déjà existants («reinforce the already existing doubts»). La délivrance de l'autorisation dans de telles circonstances serait incompatible avec le principe de précaution, puisque celui-ci impose la prudence en cas de doute.
- 78 Dans son mémoire en réponse aux observations de la Commission, la requérante fait valoir que cette dernière a sous-évalué les risques que présente la déféripone pour la santé humaine. Elle soutient que la désensibilisation et la thérapie à l'acide diéthylènetriaminopentacétique (ci-après le «DTPA») constituent des solutions thérapeutiques de remplacement de la déféripone pour le groupe de patients pour lequel elle est autorisée, à savoir ceux souffrant d'allergie ou d'hypersensibilité à la déféroxamine. Le DTPA, bien que non autorisé à cette fin, pourrait toutefois être légalement prescrit par les médecins pour des indications autres que celle pour laquelle il a été autorisé.
- 79 En outre, la preuve que des patients ayant eu des problèmes d'allergie ou de toxicité avec la déféroxamine ont été ultérieurement traités de manière plus sûre,

ou pourraient l'être, avec la déféripone n'aurait pas été rapportée. Les essais qui devraient être effectués par Apotex (fondés sur les informations d'un test référencé LA-06), conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, ne seraient que la continuation de l'essai LA-02. Or, ce dernier n'aurait pas concerné des patients ne supportant pas le traitement à la déféroxamine et l'essai LA-06 ne permettrait pas d'obtenir des informations fiables sur la sécurité d'emploi de la déféripone relativement à la fibrose hépatique et aux maladies cardiaques. Il s'ensuit que l'absence de preuves aurait dû amener le CSP à demander à Apotex de conduire un nouvel essai clinique avant de formuler un avis favorable à l'autorisation de mise sur le marché.

- 80 La requérante considère également que l'évaluation de la déféripone repose sur des informations incorrectes et trompeuses données par Apotex, notamment celles contenues dans le rapport de l'essai LA-01, annexé aux observations de la Commission, dont elle était l'investigateur principal.
- 81 La requérante conteste aussi, d'une part, le recours à la ferritine sérique pour évaluer l'efficacité de la déféripone et les conclusions que la Commission en tire et, d'autre part, l'appréciation qui a été faite de la toxicité de la déféripone pour le foie et le coeur.
- 82 L'ensemble des erreurs recensées par la requérante dans son mémoire en réponse aurait pu être évité si le caractère complet et l'exactitude des informations fournies par Apotex à l'Agence avaient été vérifiés.
- 83 Lors de l'audition, la requérante a, en réponse à une question du juge des référés, expressément confirmé qu'elle soulevait un moyen tiré d'une violation des formes substantielles, au motif que les rapports des essais LA-01 et LA-03, dont elle avait été l'investigateur principal, n'ont pas été signés par elle.
- 84 La Commission estime, en premier lieu, que la requérante n'est pas parvenue à démontrer que des erreurs manifestes d'appréciation ont été commises. Elle

affirme qu'il a été dûment tenu compte des éléments présentés par la requérante dans le rapport d'évaluation du CSP de janvier 1999 et dans l'addendum à celui-ci de juin 1999. Le CSP aurait, en effet, examiné et vérifié de manière approfondie tant les données communiquées dans la demande d'autorisation que celles fournies par la requérante au sujet de l'efficacité et de la sécurité de la déféripone.

- 85 Contrairement à ce que soutient la requérante, le CSP aurait vérifié les renseignements contenus dans la demande d'autorisation, ainsi que le prévoient les articles 7 et 11 du règlement n° 2309/93. La Commission ajoute qu'il n'est pas exigé de procéder à une enquête indépendante ou à des enquêtes spéciales allant au-delà de la validation effectuée par le secrétariat de l'Agence.
- 86 En outre, l'obligation incombant au CSP de procéder à un examen complet des données contenues dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, afin de vérifier la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, aurait été respectée dans le cas de la déféripone.
- 87 La Commission conteste le prétendu manque d'efficacité de la déféripone. En effet, celle-ci se serait avérée efficace sur l'ensemble de la population testée. À cet égard, il ressortirait de données publiées que le non-dépassement d'un seuil de ferritine de 2 500 mcg/l constitue le principal facteur de survie sans maladie cardiaque pour les personnes atteintes de thalassémie. Sur la base des données contenues dans la demande d'autorisation présentée par Apotex, le CSP a conclu à l'efficacité de la déféripone pour empêcher une augmentation des concentrations de ferritine sérique sur une période d'au moins un an. En particulier, le test LA-02 aurait démontré que ces dernières étaient restées inférieures à 2 500 mcg/l chez 54 % des patients après une année, étant observé qu'une proportion similaire (58 %) des patients ayant participé au test présentait des concentrations de ferritine sérique inférieures à 2 500 mcg/l au début du test. En outre, après une année de traitement, les concentrations moyennes de ferritine sérique auraient en fait diminué.

- 88 Elle ajoute que l'analyse d'un sous-groupe a montré que, même chez les patients ayant la surcharge ferrique la plus importante (plus de 5 000 mcg/l au début du test), les concentrations moyennes de ferritine sérique ont progressivement diminué.
- 89 De même, elle conteste que la toxicité de la déféripone pour les fonctions cardiaques et hépatiques soit établie. En dépit d'un examen approfondi des informations fournies par la requérante et Apotex, le groupe ad hoc aurait considéré que les nouvelles données ne permettaient pas de conclure à l'existence d'un rapport entre le traitement à la déféripone et la fibrose hépatique. Il aurait donc estimé qu'il n'y avait pas lieu de reconsidérer l'avis recommandant l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles.
- 90 Dans les recommandations qu'il a présentées au CSP, le groupe ad hoc aurait proposé: de maintenir les restrictions des indications, d'informer le médecin de l'absence de conclusions définitives au sujet du rapport entre la fibrose hépatique et la déféripone et de recommander le contrôle d'une population spécifique, celle atteinte d'hépatite C, d'obtenir de la part d'Apotex une confirmation écrite de la fourniture de ses chiffres des ventes dans chaque État membre pour garantir que la déféripone 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 données seraient disponibles. Toutes ces recommandations ont été adoptées par le CSP dans son avis révisé.
- 91 Par ailleurs, la Commission relève que, dans la mesure où un médicament ne présentant aucun danger n'existe pas, le degré de risque acceptable dépend de la valeur thérapeutique et du caractère unique du médicament. En l'occurrence, l'absence de traitement de la thalassémie entraînerait le décès prématuré des patients et l'administration de la déféripone pourrait prolonger la vie de ceux pour lesquels il n'existait pas, jusqu'alors, de solution thérapeutique de rechange à la déféroxamine.

- 92 En deuxième lieu, la Commission conteste que des erreurs aient été commises dans l'application de l'article 13 du règlement n° 2309/93. Les décisions exceptionnelles visées par celui-ci ne pourraient être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables et devraient reposer sur l'un des motifs mentionnés au point G de la quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318. La Commission renvoie à la première des exceptions visées audit point (ci-dessus point 11) et souligne que la requérante a admis que la thalassémie était une affection rare. Dès lors, il aurait été justifié d'appliquer ces dispositions.
- 93 En outre, les conditions dont l'avis révisé du CSP est assorti seraient très restrictives. La catégorie de patients pour laquelle la déféripone est autorisée serait suffisamment limitée, d'une part, par les restrictions en matière de délivrance puisque seuls des médecins expérimentés dans le traitement des patients thalassémiques pourraient prescrire de la déféripone et, d'autre part, par son utilisation circonscrite aux patients pour lesquels une thérapie à la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère. La Commission souligne également que les indications relatives à la prescription du Ferriprox avertissent les médecins du fait que les données disponibles ne sont pas concluantes en ce qui concerne l'éventuelle aggravation de la fibrose hépatique par la déféripone ou les effets de celle-ci sur la fonction cardiaque. Une autre mise en garde aurait été ajoutée, sur recommandation du groupe ad hoc, au sujet de l'existence d'un lien entre fibrose hépatique et hépatite C chez les patients thalassémiques.
- 94 L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans des circonstances exceptionnelles exigerait également du demandeur qu'il réalise un programme d'essais déterminé dans des délais précis, dont les résultats serviront à une réévaluation annuelle du rapport avantage/risque du produit. La méconnaissance de cette obligation pourrait entraîner la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché. En outre, Apotex aurait l'obligation d'établir des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés, survenus tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la Communauté, qui lui sont signalés par des professionnels de la santé. Enfin, au cas où une action serait requise d'urgence pour garantir la

sécurité du produit, la Commission a le pouvoir d'imposer des « mesures de restriction urgentes » en vertu de l'article 1^{er}, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 542/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments relevant du champ d'application du règlement n° 2309/93 (JO L 55, p. 15), tel que modifié.

- 95 En troisième lieu, la Commission estime que le principe de proportionnalité n'a pas été méconnu. En effet, lorsqu'une institution dispose d'un pouvoir discrétionnaire dans un certain domaine, seul le caractère manifestement inapproprié d'une mesure arrêtée en ce domaine, par rapport à l'objectif qu'elle entend poursuivre, peut affecter la légalité d'une telle mesure (arrêt de la Cour du 5 mai 1998, Royaume-Uni/Commission, C-180/96, Rec. p. I-2265, point 97). Tel ne serait pas le cas de la décision litigieuse. En particulier, l'allégation de la requérante, selon laquelle la plupart des personnes remplissant les conditions pour bénéficier de la déféprone pourraient être soignées au moyen de méthodes déjà éprouvées, sûres et disponibles, serait fautive. Les traitements de substitution avancés par la requérante (la thérapie au DTPA et celle à la déféroxamine, administrée à doses plus faibles) ne seraient pas satisfaisants. Enfin, la Commission précise qu'il n'existe pas d'autre produit possible que la déféprone pour la catégorie de patients pour laquelle ce médicament est autorisé.
- 96 En dernier lieu, la Commission indique que, en ce qui concerne les autorisations pour les médicaments, le principe de précaution se traduit dans les critères de sécurité et d'efficacité qui doivent être pris en compte, ainsi que les nombreuses informations qui doivent être fournies au CSP pour évaluation avant qu'une autorisation puisse être recommandée. Le respect de ce principe relèverait de l'obligation, incombant à la Commission et au CSP, d'observer les règles fixées par le règlement n° 2309/93.
- 97 Lors de l'audition, Apotex a indiqué qu'elle souscrivait pleinement aux observations de la Commission.

Appréciation du juge des référés

- 98 La requérante considère, en substance, que les vices ayant affecté la procédure d'adoption de la décision litigieuse entachent cette dernière d'erreurs manifestes d'appréciation. L'un des vices allégués, à savoir l'absence de signature par l'investigateur des rapports des essais cliniques joints à la demande d'autorisation, serait constitutif d'une violation d'une règle de forme substantielle.
- 99 À ce propos, il y a lieu de relever qu'aux termes du troisième considérant de la quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318 « [l]a 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 ». Le point C de la quatrième partie de cette annexe précise que le rapport final de chaque essai clinique à joindre à la demande d'autorisation doit être signé par l'investigateur.
- 100 En l'occurrence, il n'est pas contesté que les rapports des essais cliniques LA-01 et LA-03 joints à la demande d'autorisation présentée par Apotex n'ont pas été signés par la requérante en sa qualité d'investigateur principal.
- 101 Il y a donc lieu de déterminer si l'absence de signature de ces rapports peut être considérée, à première vue, comme un vice de forme substantielle au sens de l'article 230, deuxième alinéa, CE, justifiant l'annulation de la décision litigieuse. À cette fin, il convient d'examiner la finalité de la norme dont la violation est alléguée et l'incidence que la possible infraction a pu avoir sur le contenu de la décision litigieuse.

- 102 L'obligation de signature du rapport final par l'investigateur de l'essai clinique est une formalité qui, faisant partie intégrante du processus d'élaboration de la décision portant délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, est susceptible d'en conditionner la validité. Cette formalité est nécessaire en ce qu'elle permet de garantir l'authenticité des informations contenues dans le rapport joint à la demande d'autorisation, notamment les résultats des tests; ce faisant, elle assure que l'évaluation du médicament ne repose pas sur des faits matériellement inexacts. Il s'ensuit que la violation de cette formalité est susceptible d'affecter la légalité de la décision adoptée au terme de la procédure, s'il est établi que le rapport final, non approuvé par l'investigateur, a induit l'Agence et la Commission en erreur sur un point essentiel en raison d'inexactitudes ou d'omissions.
- 103 Toutefois, la réglementation n'exclut pas que, dans certains cas, des rapports d'essais cliniques, non signés par l'investigateur, puissent être annexés à la demande d'autorisation. En effet, elle impose de joindre à cette dernière toute information relative à l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. L'introduction de l'annexe de la directive 75/318 prévoit expressément que « [s]ont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmacotoxicologique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament ».
- 104 Il découle de ce qui précède que, signé ou non par l'investigateur, le rapport d'un essai clinique joint à la demande d'autorisation constitue toujours un élément indispensable aux fins de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du médicament qu'il vise.
- 105 Il s'ensuit qu'une procédure d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est entachée d'une irrégularité de nature à entraîner son annulation dès lors que l'Agence et, par voie de conséquence, la Commission n'ont pas pu

évaluer correctement les avantages et les risques sanitaires présentés par le médicament parce que le rapport de l'essai clinique le concernant contient, sur un ou plusieurs points essentiels, des informations inexactes ou incomplètes, que n'ont pas pu corriger des données complémentaires transmises à l'Agence au cours de la procédure.

106 En l'espèce, il ressort notamment du dossier que le rapport de l'essai LA-01 a été joint — avec les rapports des essais LA-02 et LA-03 — à la demande d'autorisation présentée par Apotex. Il en ressort également que l'Agence a nécessairement pris en compte l'essai LA-01, ne fût-ce que pour l'écarter, comme base pour apprécier l'efficacité de la déféripone [voir le document de l'Agence « Ferriprox — Overview of the procedure » du 2 décembre 1999, p. 2; le rapport d'évaluation du CSP du 27 janvier 1999 (annexe 1 du document de l'Agence, p. 13 à 15) et la discussion scientifique exposée dans le « Rapport public européen d'évaluation » établi par le CSP le 25 août 1999 (annexe 4 du document de l'Agence)].

107 Or, la requérante soutient que le rapport de l'essai LA-01, annexé aux observations de la Commission, contient une relation des faits et des interprétations incorrectes et trompeuses. Dans ce contexte, il convient de relever que les conclusions rendues le 11 juin 1999 par le professeur Olalla Marañón, corapporteur désigné par le CSP pour rédiger un rapport d'évaluation de la documentation fournie par la requérante, indiquaient:

«Les lettres adressées par un investigateur principal des principaux essais cliniques sont troublantes. Il y a lieu de s'assurer que toutes les informations factuelles ont été fournies et qu'elles sont exactes. Cette question devrait être discutée par le [CSP].» (Point 5.)

108 Si le Tribunal devait effectivement constater que l'autorisation de mise sur le marché du Ferriprox a été délivrée sur la base d'une évaluation de l'Agence reposant sur le rapport d'un essai clinique contenant des faits matériellement

inexacts ou incomplets, une telle constatation revêtirait une importance cruciale aux fins de l'appréciation de la légalité de la décision litigieuse. L'argumentation de la requérante sur les conditions dans lesquelles ont été évaluées l'efficacité et l'innocuité du Ferriprox par l'Agence doit donc être examinée de façon approfondie. Cependant, un tel examen ne saurait être effectué dans le cadre de la présente demande en référé.

- 109 Dans la mesure où l'argumentation de la requérante ne saurait, à première vue, être considérée comme dépourvue de tout fondement, il appartient au juge des référés de procéder à l'examen des autres conditions d'octroi du sursis à exécution.

Sur l'urgence et la balance des intérêts

Arguments des parties

- 110 Pour démontrer qu'il est urgent de surseoir à l'exécution de la décision litigieuse, la requérante invoque, premièrement, le danger que présente la déféripone pour la santé publique et, deuxièmement, l'existence d'un préjudice grave et irréparable résidant dans l'atteinte portée à sa réputation par la décision litigieuse.
- 111 Sur le premier aspect, la requérante estime que le sursis à exécution est la seule mesure susceptible de protéger de manière satisfaisante la santé publique.
- 112 Les trois tests cliniques effectués par la requérante, ou sous sa direction, lui auraient permis de conclure à l'inefficacité de la déféripone pour la moitié environ des personnes traitées. Or, l'absence d'élimination de la surcharge ferrique du corps des patients les exposerait à une mort prématurée. Des preuves de la toxicité de cette substance auraient été également rapportées. L'utilisation prolongée de la déféripone entraînerait des risques importants de fibrose

hépatique et de maladies cardiaques et, par voie de conséquence, de décès prématurés des patients concernés.

- 113 De tels résultats auraient conduit la requérante à suspendre tous les essais sur l'être humain et à interrompre toute administration de la déféripone sous son contrôle.
- 114 Ensuite, elle fait valoir que les conditions liées à l'autorisation de mise sur le marché ne garantissent pas que les précautions appropriées seront prises pour empêcher les conséquences nocives de l'absorption de la déféripone. Les conditions auxquelles est subordonnée l'autorisation du Ferriprox ne limiteraient pas suffisamment la catégorie de patients pouvant se voir prescrire ce médicament, ne garantiraient pas que les patients et les médecins sont correctement informés de l'existence et de la gravité des risques de fibrose hépatique et de maladies cardiaques et n'imposeraient pas d'exigences pertinentes quant au contrôle de l'efficacité et de la toxicité de la déféripone, s'agissant plus particulièrement de la survenance et de la progression de la fibrose hépatique chez les patients à qui le produit est administré.
- 115 Sur le second aspect, relatif à l'atteinte à sa réputation, la requérante indique que les résultats de ses recherches sur l'efficacité et la sûreté de la déféripone ainsi que les contacts qu'elle a établis avec l'Agence ont déterminé la procédure d'évaluation. En particulier, la requérante s'inquiète du fait que la nature et les conclusions de ses recherches aient été présentées de manière inexacte à l'Agence et à la Commission ou/et qu'elles aient été interprétées de manière erronée par ces dernières. Elle indique que si les résultats de ses recherches avaient été présentés correctement à l'Agence ou à la Commission, l'autorisation n'aurait pas été accordée. La requérante estime que ses recherches démontrent que la déféripone ne peut pas être considérée comme étant sans danger jusqu'à ce que des tests satisfaisants sur sa toxicité aient été effectués sur des animaux. Son opinion étant largement connue dans la communauté scientifique, la décision litigieuse aurait un effet immédiat sur la perception de la qualité de ses recherches et leur crédibilité.

- 116 À titre subsidiaire, si les inquiétudes de la requérante quant à la sécurité et à l'efficacité de la déféprone se révélaient fondées une fois le produit commercialisé, cela aurait nécessairement un effet négatif sur sa position au sein de la communauté médicale et scientifique étant donné la croyance naturelle et légitime que l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée, ne serait-ce qu'en partie, sur la base des résultats de ses travaux.
- 117 Dans tous les cas, cela serait susceptible d'avoir, à l'avenir, des effets sur sa capacité à obtenir un financement pour ses recherches.
- 118 Enfin, le préjudice causé à sa réputation serait durable et irréversible.
- 119 La Commission, soutenue par Apotex, conteste que la condition relative à l'urgence soit satisfaite.
- 120 S'agissant du risque pour la santé publique, la Commission fait valoir que l'adoption de la décision litigieuse, assortie de conditions strictes, est justifiée en termes d'efficacité et de sécurité du médicament. Le préjudice grave et irréparable allégué ne pourrait être pris en compte par le juge des référés que dans la mesure où il est susceptible d'être occasionné aux intérêts de la partie qui sollicite la mesure provisoire [ordonnance Pfizer Animal Health/Conseil, précitée, point 136, et ordonnance du président de la Cour du 18 novembre 1999, Pfizer Animal Health/Conseil, C-329/99 P(R), Rec. p. I-8343, point 94]. Or, la requérante ne souffrirait pas de thalassémie. Elle n'aurait donc aucun intérêt menacé par le maintien de la décision litigieuse jusqu'à l'issue de l'affaire au principal.
- 121 En outre, le sursis à exécution ferait courir aux patients concernés un risque beaucoup plus élevé que celui lié à la mise sur le marché du produit, en ce qu'il

priverait certains d'entre eux de leur traitement actuel et interdirait à d'autres l'accès à ce produit. Ces patients ne bénéficiant pas de solution thérapeutique de rechange à la déféroxamine, le risque de décès prématurés serait élevé.

- 122 Quant au préjudice constitué par l'atteinte à la réputation de la requérante, son existence ou l'imminence de sa survenance devrait être établie avec une certaine probabilité (ordonnance du président de la Cour du 23 mai 1990, Comos-Tank e.a./Commission, C-51/90 R et C-59/90 R, Rec. p. I-2167, point 29). Or, aucun élément de preuve concernant un préjudice moral ou financier ne serait produit.
- 123 Les craintes de la requérante que l'autorisation de la déféripone ait des effets négatifs sur la façon dont ses pairs et ses patients perçoivent ses compétences professionnelles, sa position et son intégrité ainsi que sur sa capacité à continuer à obtenir des fonds pour financer ses recherches à l'avenir ne seraient pas suffisamment étayées et, par là même, concluantes pour permettre de retenir l'existence d'un lien de causalité manifeste entre la décision litigieuse et ces prétendus effets négatifs. Comme la requérante le reconnaît elle-même, sa thèse, selon laquelle la déféripone ne peut pas être considérée comme étant sans danger tant que des tests de toxicité complémentaires n'auront pas été menés, serait bien connue de la communauté scientifique. En annonçant publiquement au sein de la communauté scientifique son désaccord avec la décision litigieuse, la requérante pourrait facilement éviter les effets redoutés sur l'appréciation de la qualité de ses recherches et de leur crédibilité. En outre, même si sa réputation devait souffrir du fait de la décision litigieuse, le préjudice ne serait pas irréparable, dans la mesure où l'annulation de cette décision à l'issue de la procédure au principal lui permettrait de restaurer sa réputation (ordonnance du président du Tribunal du 8 octobre 1993, Branco/Cour des comptes, T-507/93 R, Rec. p. II-1013, points 23 et 24).
- 124 Enfin, le préjudice dû à «l'incidence probable sur sa capacité à continuer à obtenir des fonds pour financer ses recherches à l'avenir» serait de nature économique; il ne suffirait donc pas pour établir l'urgence (ordonnance du

président du Tribunal du 10 décembre 1997, *Camar/Commission et Conseil*, T-260/97 R, Rec. p. II-2357, point 42). Des exceptions à ce principe ne seraient admises que dans des circonstances particulières (ordonnance du président du Tribunal du 7 juillet 1998, *Van den Bergh Foods/Commission*, T-65/98 R, Rec. p. II-2641, points 65 et suivants).

- 125 Ainsi, quels que soient les intérêts pris en considération, qu'il s'agisse de ceux de la Commission, qui est chargée par le législateur de délivrer l'autorisation de mise sur le marché sur la base des travaux menés par le CSP et l'Agence, ou de ceux des patients souffrant de thalassémie pour qui le traitement à la défériprone constitue une thérapie pouvant leur sauver la vie, ils l'emporteraient sur tout préjudice éventuel porté à la réputation de la requérante si la décision litigieuse était maintenue dans l'attente de l'issue de l'affaire au principal.

Appréciation du juge des référés

- 126 Il ressort d'une jurisprudence constante que le caractère urgent d'une demande en référé doit s'apprécier par rapport à la nécessité qu'il y a de statuer provisoirement, afin d'éviter qu'un préjudice grave et irréparable ne soit occasionné à la partie qui sollicite la mesure provisoire. C'est à celle-ci qu'il appartient d'apporter la preuve qu'elle ne saurait attendre l'issue de la procédure au principal, sans avoir à subir un préjudice de cette nature (voir, notamment, ordonnance du président du Tribunal du 30 avril 1999, *Emesa Sugar/Commission*, T-44/98 R II, Rec. p. II-1427, point 128).
- 127 Dans sa requête en référé, la requérante affirme que l'absence de sursis à l'exécution de la décision litigieuse porte atteinte à sa réputation et constitue, en ce qu'elle autorise la mise sur le marché du Ferriprox, un danger pour la santé publique.

- 128 S'agissant du préjudice constitué par les répercussions de la décision litigieuse sur sa réputation, il n'est certes pas exclu que le sursis à exécution puisse remédier à un préjudice moral de cette nature. Toutefois, un tel sursis ne pourrait y remédier plus que ne le ferait une éventuelle annulation de la décision litigieuse au terme de la procédure au principal. En tout état de cause, la finalité de la procédure en référé n'est pas d'assurer la réparation du préjudice, mais de garantir la pleine efficacité de l'arrêt au fond [ordonnance du président de la Cour du 25 mars 1999, *Willeme/Commission*, C-65/99 P(R), Rec. p. I-1857, point 62].
- 129 Par ailleurs, la preuve de ce préjudice moral n'est pas rapportée. En effet, le point de vue critique de la requérante à l'égard de la défériprone est, ainsi qu'elle le souligne elle-même, connu de la communauté scientifique. Plusieurs pièces du dossier confirment que la requérante a exprimé publiquement son opinion, selon laquelle la substance serait inefficace.
- 130 Ainsi, la partie consacrée aux «Remerciements» de l'article intitulé: «A Multi-Center Safety Trial of the Oral Iron Chelator Deferiprone» («Un essai multicentrique sur la sûreté de la défériprone, médicament chélateur du fer»), publié dans la revue *Annals New York Academy of Sciences*, est rédigée comme suit:
- «Cette étude a été soutenue financièrement par Apotex. Inc. Weston, Ontario, Canada. Les docteurs Nancy Olivieri et Garry Brittenham ont participé à l'organisation et à la réalisation de cet essai, mais ils n'ont pas pris part à l'analyse des données et à la préparation du manuscrit et n'en ont pas approuvé les conclusions.»
- 131 Une étude, effectuée par la requérante et d'autres chercheurs, intitulée «Long-Term safety and effectiveness of iron chelation therapy with deferiprone for thalassemia major» («Sécurité et efficacité à long terme de la thérapie de la

thalassémie majeure à l'aide de la déféripone, agent chélateur du fer») et publiée en 1998 dans la revue *The New England Journal of Medicine* (annexe 18 de la demande en référé), conclut que «la déféripone ne contrôle pas de manière adéquate la concentration en fer dans le corps des malades atteints de thalassémie et est susceptible d'aggraver la fibrose hépatique».

- 132 En outre, la requérante n'ayant signé aucun des rapports des essais cliniques joints à la demande d'autorisation présentée par Apotex, il ne saurait lui être reproché d'avoir souscrit à la présentation qui en a été faite à l'Agence.
- 133 Enfin, quant à la possible difficulté à obtenir des financements pour des recherches par suite de l'exécution de la décision litigieuse, il suffit de relever qu'un tel préjudice est de nature hypothétique.
- 134 À propos du danger pour la santé humaine occasionné par la mise sur le marché du Ferriprox, la Commission objecte qu'un risque de préjudice grave et irréparable de cette nature n'est pas susceptible de porter atteinte aux intérêts de la requérante, de sorte que cette dernière ne peut pas l'invoquer pour démontrer que la condition de l'urgence est satisfaite.
- 135 Il est certes exact que le juge des référés a déjà considéré que des préjudices susceptibles d'être causés à des parties tierces ou à l'environnement, invoqués par la partie sollicitant la mesure provisoire, ne pouvaient être pris en considération que dans le cadre de la mise en balance des intérêts en présence (ordonnances du 30 juin 1999, Pfizer Animal Health/Conseil, précitée, point 136, et Alpharma/Conseil, précitée, point 146). Cependant, en raison de la position spécifique de la requérante en qualité d'investigateur des essais cliniques transcrits dans des rapports joints à la demande d'autorisation, laquelle implique qu'elle signe lesdits rapports, il ne saurait lui être dénié la possibilité de faire valoir, au titre de la condition de l'urgence, le danger pour la santé humaine pouvant découler du manque d'efficacité et de la toxicité du médicament autorisé.

- 136 S'il devait s'avérer que la déféripone produit sur la santé des patients auxquels elle est administrée les conséquences annoncées par la requérante, résultant de son manque d'efficacité et de sa toxicité, les effets produits ne seraient pas réparables si la requérante obtenait gain de cause dans le cadre de son recours en annulation.
- 137 Toutefois, pour apprécier si la requérante a apporté la preuve de la nécessité du sursis sollicité, il convient d'analyser le préjudice allégué à la lumière de l'ensemble des intérêts en présence (ordonnance de la Cour du 29 juin 1993, Allemagne/Conseil, C-280/93 R, Rec. p. I-3667, point 29; ordonnances du président de la Cour du 24 septembre 1996, Royaume-Uni/Commission, C-239/96 R et C-240/96 R, Rec. p. I-4475, point 67, et Italie/Commission, précitée, point 89).
- 138 À cet égard, il convient de constater que l'octroi du sursis sollicité comporterait un risque, équivalent à celui généré par le rejet de cette mesure, d'entraîner des effets irréversibles au cas où l'arrêt au fond serait favorable à la Commission. En effet, la catégorie des patients auxquels sera administré le Ferriprox est celle pour laquelle il n'existe pas de traitement de substitution de la déféroxamine. En l'absence de traitement à la déféripone, la surcharge ferrique des patients de cette catégorie ne peut pas être évacuée et les expose à une mort prématurée.
- 139 Il importe de relever à cet égard que la catégorie des patients pour laquelle la thérapie à la déféripone peut être prescrite par des médecins spécialistes est circonscrite. Ainsi qu'il ressort du document «Rapport public européen d'évaluation» (annexe 4 du document établi par l'Agence):

«La déféripone est utilisée pour le traitement de la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie majeure qui ne peuvent pas recevoir un traitement

à la déféroxamine. La défériprone ne doit pas être utilisée si le traitement à la déféroxamine est possible.» [Rubrique « Package leaflet » (Notice d'utilisation).]

140 Ce même document indique également au titre des indications thérapeutiques:

« Traitement de la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie majeure pour qui la thérapie à la déféroxamine est contre-indiquée ou présente des risques de toxicité graves » [rubriques « Product Information » (Informations sur le produit) et « Summary of Product Characteristics » (Propriétés du produit)].

141 Dans la mesure où la défériprone présente l'avantage d'être administrée par voie orale, et non par voie parentérale comme la déféroxamine, le Ferriprox pourrait être utilisé par des patients autres que ceux indiqués dans le texte de l'étiquetage et de la notice. À cet égard, il convient de souligner que l'autorisation de mise sur le marché a été assortie d'un engagement de communication à l'Agence des chiffres de vente du Ferriprox dans chaque État membre pour une période minimale d'une année [document de l'Agence « Ferriprox — Overview of the procedure » (annexé aux observations de la Commission) et lettre d'Apotex au CSP datée du 23 juin 1999 (annexe 19 du document de l'Agence)], circonstance qui apparaît de nature à permettre de surveiller effectivement l'évolution de l'utilisation du médicament.

142 La requérante allègue que la thérapie au DTPA et la désensibilisation à la déféroxamine constituent des traitements de substitution de la déféroxamine. Sur ce point, force est de constater que les arguments de la requérante n'emportent pas la conviction. En effet, le DTPA n'est pas autorisé comme médicament à cette fin. Dès lors, le recours à celui-ci procède d'une utilisation détournée et aléatoire

de ce médicament dont la responsabilité incombe à chaque médecin. Il ne peut donc être affirmé d'une manière générale que ce traitement constitue une méthode thérapeutique déjà éprouvée et sûre.

- 143 S'agissant de la désensibilisation à la déféroxamine, les arguments de la requérante, également contestés par la Commission, ne permettent pas non plus d'affirmer qu'elle constitue une solution thérapeutique de rechange puisqu'elle consiste, précisément, en l'administration de cette substance à des doses plus faibles, ce qui, au demeurant, entraîne nécessairement une augmentation de la surcharge ferrique et des risques que celle-ci présente pour la santé des patients, ainsi que l'a fait valoir la Commission sans être contredite sur ce point par la requérante.
- 144 Il découle de ce qui précède que l'absence de nécessité de la déféripone, qui résulterait de l'existence d'une véritable solution thérapeutique de remplacement du traitement à la déféroxamine, n'a pas été établie d'une manière suffisamment convaincante par la requérante.
- 145 Dans ces conditions, il n'appartient pas au juge des référés de substituer son appréciation à celle de la Commission en ce qui concerne la mise en balance des avantages et des risques que présente pour les patients concernés le médicament autorisé.
- 146 Il résulte de l'ensemble de ce qui précède que les conditions nécessaires pour l'octroi du sursis demandé ne sont pas réunies.

Par ces motifs,

LE PRÉSIDENT DU TRIBUNAL

ordonne:

- 1) **La demande en référé est rejetée.**

- 2) **Les dépens sont réservés.**

Fait à Luxembourg, le 7 avril 2000.

Le greffier

H. Jung

Le président

B. Vesterdorf