



HAL
open science

Médicaments de thérapie innovante et gestion des risques : quelle place pour le principe de précaution?

Aurélie Mahalatchimy

► To cite this version:

Aurélie Mahalatchimy. Médicaments de thérapie innovante et gestion des risques : quelle place pour le principe de précaution?. Revue du droit de l'Union européenne, 2019, Les nouveaux enjeux de la politique pharmaceutique européenne: Pour des produits de santé sûrs, innovants et accessibles, Journées Louis Dubouis, Sous la direction de N. De Grove-Valdeyron, pp.49-62. halshs-01938316

HAL Id: halshs-01938316

<https://shs.hal.science/halshs-01938316>

Submitted on 28 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Citation: A. MAHALATCHIMY, Médicaments de thérapie innovante et gestion des risques : quelle place pour le principe de précaution?, in N. de Grove-Valdeyron, Les nouveaux enjeux de la politique pharmaceutique européenne: pour des produits de santé sûrs, innovants et accessibles, Journées Louis Dubouis, 23- 24 mai 2018 Toulouse, Les Actes de la Revue de droit de l'Union Européenne, Editions Clément Juglar, Janvier 2019, pp. 49-62.

Médicaments de thérapie innovante et gestion des risques : quelle place pour le principe de précaution?

Aurélié Mahalatchimy, Chercheure CNRS (Chargée de Recherche)
UMR 7318 Droits International, Comparé et Européen (DICE) CERIC, CNRS, Aix-Marseille Université, Université Pau & Pays Adour, Université de Toulon, Aix-en-Provence, France

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont des médicaments¹ fabriqués à base de gènes, cellules et tissus d'origine humaine ou animale. En 2007, l'Union européenne, pour la première fois en avance par rapport aux Etats-Unis et au Japon², s'est dotée d'une réglementation spécifique concernant les MTI afin d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur et de garantir un haut niveau de protection de la santé humaine³.

Plus précisément, les MTI regroupent les médicaments de thérapie génique⁴ et de thérapie cellulaire⁵, les produits issus de l'ingénierie tissulaire⁶ et les médicaments combinés de thérapie innovante⁷.

¹ « toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou toute substance ou composition pouvant être employée chez l'homme, ou administrée à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques à travers une action pharmacologique, immunologique ou métabolique », Article 1, paragraphe 2 et annexe I de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 6 Novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L311, 28/11/2001, p.67, modifié en dernier lieu par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 Mars 2004, JO L 136, 30/04/2004, p. 34.

² Par comparaison, les réglementations européennes spécifiques ont été adoptées bien après leurs homologues étasuniennes et japonaises concernant les médicaments orphelins et après les Etats-Unis s'agissant des médicaments à usage pédiatrique.

³ Règlement (CE) N°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) N°726/2007, JOUE L324 du 10/12/2007, pp. 121-137. A. MAHALATCHIMY, *L'impact du droit de l'Union sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni*, Thèse droit, Université Toulouse 1-Capitole, 2015, Commentée par L. DUBOIS, Retour sur une thèse, *Cahiers Droit, Science et Technologies*, n°6, 2016, p. 289 ; et N. DE GROVE-VALDEYRON et M. BLANQUET, Les enjeux et les apports du règlement communautaire concernant les médicaments de thérapie innovante, *RAE* 2006/4, p. 687.

⁴ Un « médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes : a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ; b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence. », 2.1 de l'Annexe à la directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, JOUE L242 du 15/09/2009, pp.3- 12.

Le droit de l'Union européenne (ci-après « droit de l'Union ») encadre ces médicaments tout au long de leur cycle de vie. A titre principal, le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules utilisés à des fins thérapeutiques relèvent en particulier de la directive 2004/23/CE⁸, les essais cliniques des MTI expérimentaux du règlement (UE) n°536/2014⁹ ; la fabrication des MTI de la directive 2003/94/CE¹⁰ ; leur mise sur le marché et leur suivi post-AMM de la directive 2001/83/CE, du règlement (CE) n°726/2004¹¹, et majoritairement du règlement (CE) n°1394/2007 ; la transparence

⁵ Un « médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes : a) contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurales par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ; b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective. », 2.2 de l'Annexe à la directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, JOUE L242 du 15/09/2009, pp.3- 12.

⁶ Un « produit qui contient des cellules ou de tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué ; et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrices », Article 2 point 1 (b) du règlement (CE) n°1394/2007, *op. cit.*

⁷ Un « médicament de thérapie innovante qui satisfait aux conditions suivantes: il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE ; et sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités », Article 2 point 1 (d) du règlement (CE) n°1394/2007, *op. cit.*

⁸ Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 31 Mars 2004, relative à l'établissement des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage, et la distribution des tissus et cellules humains, JO L102, 07/04/2004, pp. 48- 58 ; et ses directives « filles » : Directive 2006/17/CE de la Commission, du 8 février 2006, portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine, JO L 38 du 09/02/2006, pp. 40-52 ; Directive 2006/86/CE de la Commission, du 24 octobre 2006, portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine, JO L 294 du 25/10/2006, pp. 32- 50 ; Directive 2012/39/UE de la Commission du 26 novembre 2012 modifiant la directive 2006/17/CE concernant certaines exigences techniques relatives au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine, JO L 327 du 27.11.2012, pp. 24–25.

⁹ Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, JO L 158, 27.5.2014, p. 1–76.

¹⁰ Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, JO L 262 du 14/10/2003, pp. 22-26.

¹¹ Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil, du 31 Mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à

des mesures de fixation du prix des MTI et de leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie de la directive 89/105/CEE¹² ; et leur brevetabilité de la directive 98/44/CE¹³.

Cela étant, les MTI présentent des spécificités techniques qui ont amené à un encadrement des risques plus strict que pour les médicaments de droit commun. En effet, s'agissant de médicaments biologiques¹⁴ fabriqués à partir de gènes, cellules ou tissus d'origine humaine ou animale, l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des MTI soulève des difficultés remarquables, principalement lorsque les éléments biologiques utilisés sont d'origine humaine¹⁵. Etant donné leur caractère innovant et la complexité de leurs procédés de fabrication, le Comité des thérapies innovantes (ci-après « CAT » selon l'acronyme anglais) a été créé au sein de l'Agence Européenne des Médicaments (ci-après « EMA » selon l'acronyme anglais). Les MTI sont obligatoirement soumis à la procédure centralisée d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)¹⁶. Ainsi, une évaluation scientifique est réalisée par l'EMA. Elle implique l'avis du Comité des médicaments à usage humain, assisté par le CAT¹⁷. Sur la base de cette évaluation, l'autorisation est délivrée par la Commission européenne après le vote du Comité permanent des médicaments à usage humain. L'AMM n'est délivrée que si ces instances considèrent que la qualité du MTI est avérée et que la balance bénéfique/risque est jugée positive au regard de la sécurité et de l'efficacité du MTI.

Si les MTI offrent de grandes promesses thérapeutiques en ce qu'ils visent à traiter les causes des maladies plutôt que les symptômes s'agissant notamment des maladies neuro-dégénératives, cardiovasculaires ou génétiques, ils soulèvent également des risques particuliers¹⁸. D'une part, les risques potentiels liés aux MTI sont importants. Ces médicaments ont la capacité et/ou la fonction de rester dans le corps humain. Ils incluent du « matériel » le plus souvent « vivant » qui se développe et interagit avec les autres éléments constitutifs du corps du patient. D'autre part, les risques liés aux MTI sont mal connus. Malgré la forte volonté politique et juridique de

usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des Médicaments, JO L 136 du 30/04/2004, pp.1-33.

¹² Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie, JO L 40, 11.2.1989, p. 8-11.

¹³ Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, JO L 213, 30.7.1998, p. 13-21.

¹⁴ Des médicaments « dont la substance active est une substance biologique », c'est-à-dire « une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle », Annexe I, Partie I, 3.2.1.1, b) de la directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO n° L 159 du 27/06/2003, pp. 46-94.

¹⁵ A. MAHALATCHIMY et E. RIAL-SEBBAG (Coord.), *l'Humain médicament*, Quaderni n° 81, Printemps 2013, Éditions de la Maison des sciences de l'homme, Paris, pp. 1- 194.

¹⁶ Article 5 et suivants du règlement (CE) n° 726/2004, *op.cit.*

¹⁷ Art 8 du règlement (CE) n°1394/2007, *op.cit.*

¹⁸ A. MAHALATCHIMY, « Risques et médicaments de thérapie innovante : quelle réglementation en droit de l'Union européenne ? » in « La sécurité des produits de santé dans l'Union européenne », Etudes de l'IRDEIC coordonnées par N. DE GROVE-VALDEYRON, Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, 2014, pp. 73- 110.

favoriser l'accès à ces médicaments innovants¹⁹, on manque encore de recul les concernant étant donné leurs variétés et la complexité des processus techniques et innovants sur lesquels ils reposent²⁰. Un des enjeux majeurs est celui de la robustesse des preuves s'agissant des données de sécurité et d'efficacité à long terme²¹.

Dans ce contexte d'incertitude scientifique et de risques potentiels importants pour la santé publique, qu'en est-il de l'application du principe de précaution?

Nous montrerons que l'absence de reconnaissance du principe de précaution dans un texte spécifiquement applicable à la gestion des risques des MTI lui confère une place latente (I). Pourtant, son influence étendue dans l'analyse des risques liés aux MTI lui donne une place privilégiée (II).

I- L'absence de reconnaissance textuelle dans la gestion des risques des MTI : la place latente du principe de précaution

L'application du principe de précaution n'est pas particulièrement mise en exergue s'agissant de la réglementation spécifique aux MTI. Néanmoins, celui-ci est applicable aux MTI par référence au droit primaire (A). Il est également implicitement pris en compte dans la gestion des risques des MTI (B).

A) La nécessaire référence au droit primaire

Le principe de précaution n'est pas explicitement mentionné dans les textes de droit dérivé applicables aux MTI. En effet, il n'apparaît ni dans les textes généraux applicables aux médicaments, tels la directive 2001/83/CE ou le règlement (CE) n°726/2004, ni dans le règlement (CE) n°1384/2007 concernant les MTI.

De plus, la Commission européenne n'a jamais, à ce jour, refusé ou retiré une AMM concernant un MTI en application du principe de précaution. Plus largement, aucun retrait d'AMM n'a été réalisé à la demande de la Commission et celle-ci a toujours suivi les avis scientifiques de l'EMA s'agissant des MTI.

Au regard de la libre circulation des marchandises, il n'existe, à ce jour, aucun exemple d'invocation du principe de précaution par les Etats Membres pour justifier une entrave à la libre circulation des MTI. De même, aucun contrôle juridictionnel de mesures applicables aux MTI prises en application du principe de précaution n'a été opéré par la Cour de Justice ou le Tribunal de l'Union européenne.

Néanmoins, il convient de se référer au droit primaire, en particulier en l'absence de règles spécifiques ou de règles issues du droit dérivé ou de la jurisprudence. Or, le principe de précaution a été consacré comme principe général du droit de l'Union par le Tribunal de l'Union européenne en 2002 dans l'affaire *Artegodan c. Commission*²². Initialement invoqué dans le contexte de la protection de

¹⁹ A. MAHALATCHIMY, L'harmonisation de l'accès au marché des médicaments de thérapie innovante : entre volonté et réalité, *Revue Générale de Droit Médical*, N°33, Décembre 2009, pp. 257-272.

²⁰ A. MAHALATCHIMY, Access to advanced therapy medicinal products in the EU: where do we stand?, *European Journal of Health Law*, N° 18, 2011, pp. 305-317.

²¹ A. MAHALATCHIMY, Reimbursement of cell-based regenerative therapy in the UK and France, *Medical Law Review*, Vol. 24, Issue 2 (Spring 2016), pp. 234-258, spéc. p. 251, doi: 10.1093/medlaw/fww009, First published online: April 15, 2016.

²² TPI, 26 novembre 2002, *Artegodan c/ Commission*, aff. Jointes T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00, Rec. II-4945 ; TPI, 28 janvier 2003, *Laboratoire Servier c/ Commission*, aff. T- 147/00, Rec. II-85. Sur la plus-value apportée par la reconnaissance du principe de précaution en tant que principe général du droit, voir notamment : N. DE SADELEER, Le principe de

l'environnement²³, l'application de ce principe a été étendue au domaine de la santé²⁴. Il s'agit d'un principe imposant aux autorités compétentes de « prendre des mesures appropriées en vue de prévenir certains risques potentiels pour la santé publique, la sécurité et l'environnement, en faisant prévaloir les exigences liées à la protection de ces intérêts sur les intérêts économiques »²⁵. Il convient de rappeler que le principe de précaution ne s'inscrit pas dans une approche d'absence de risque ou de « risque zéro », mais vise à atteindre le niveau de risque le plus faible ou le plus acceptable²⁶. Il est mobilisé avant qu'un lien de causalité ne soit établi entre une technologie et un dommage, et son application requiert la détermination d'un « seuil de risque non négligeable »²⁷. La Cour a apporté plusieurs précisions quant à l'application du principe de précaution. Dès 1998, elle a adopté une approche fonctionnelle de ce principe en admettant, sur le terrain du principe de proportionnalité²⁸, « que lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée d'un risque pour la santé des personnes, les institutions peuvent prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées »²⁹. Dès lors, l'application *in concreto* du principe présuppose « l'identification des conséquences potentiellement négatives de l'utilisation [du produit concerné] et une évaluation complète du risque fondée sur les données scientifiques disponibles les plus fiables et les résultats les plus récents de la recherche internationale »³⁰. Mais la Cour a rejeté l'application du principe lorsque l'évaluation du risque est fondée sur des considérations purement hypothétiques³¹. Elle a également précisé qu'une mesure de précaution était justifiée « lorsqu'il s'avère impossible de déterminer avec certitude l'existence ou la portée du risque allégué en raison de la nature insuffisante, non concluante ou imprécise des résultats des études menées, mais que la probabilité d'un dommage persiste dans l'hypothèse où le risque se réaliserait »³², c'est-à-dire « sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement

précaution, un nouveau principe général du droit, JTDE, 2003, n°99, p. 129- 134 ; D. GADBIN, « Principe de précaution et pouvoir discrétionnaire », in *Le droit de l'Union européenne en principes, Liber amicorum en l'honneur de Jean Raux*, Apogée, Rennes, 2006, pp. 295-317, spé. pp. 306-317.

²³ G.-J. MARTIN, Apparition et définition du principe de précaution, LPA, 30 novembre 2000, n°239, pp. 7-11.

²⁴ N. DE GROVE-VALDEYRON, Le principe de précaution, nouvel instrument du droit communautaire de la santé, RAE-LEA, 2003-2004/2, pp. 265- 276 ; PARANCE B., « Santé et principe de précaution », in H. GAUMONT-PRAT (Dir.) *Mélanges en l'honneur de Jean Michaud : droit et bioéthique*, Collection Mélanges, LEH, Bordeaux, décembre 2012, pp. 109- 118.

²⁵ TPI, 26 novembre 2002, *Artegoda c/Commission*, aff. Jointes T-74/00, (etc...), *op. cit.* pt. 184

²⁶ UNESCO, Commission sur l'éthique des connaissances scientifiques et technologiques, COMEST, *The precautionary principle*, UNESCO, Paris, 2005, p. 16.

²⁷ R. ANDORNO, « The precautionary principle: a new legal standard for the technological age », in R. ANDORNO, *Principles of international biolaw, seeking common ground at the intersection of bioethics and human rights*, *op. cit.* p. 75.

²⁸ J. MOLINIER, *Principes généraux*, *op. cit.*, § 141, p. 24.

²⁹ CJCE, 5 mai 1998, Royaume-Uni c/ Commission, Aff. C-180/96, Rec. I- 2265, pt. 99. Dans le contexte de la crise de la vache folle, la Cour a confirmé la validité de la décision d'embargo de la Commission qui interdisait au Royaume- Uni d'exporter des bovins vivants, de la viande bovine et des produits dérivés d'une telle viande vers les autres Etats membres et les Etats tiers. Cette décision se basait sur la découverte d'un lien probable entre la maladie de Creutzfeldt- Jacob et l'encéphalopathie spongiforme bovine.

³⁰ CJUE, 28 janvier 2010, Commission c/France, aff. C-333/08, Rec. I-757.

³¹ Des mesures de protection ne sauraient être motivées par « une approche purement hypothétique du risque, fondée sur de simples suppositions scientifiquement non encore vérifiées ». CJCE, 9 septembre 2003, *Monsanto Agrocoltura Italia e.a.*, aff. C-236/01, *op. cit.* pt 106.

³² CJCE, 23 septembre 2003, Commission c/ Danemark, aff. C-192/01, Rec. I-9693, pt. 52 ; CJCE, 2 décembre 2004, Commission c/ Pays- Bas, aff. C-41/02, Rec. I-11375, pt. 54.

démonstrées »³³. Ainsi, dans un arrêt du 28 janvier 2010, *Commission c/ France*³⁴, la Cour a distingué trois étapes récapitulatives de bon usage du principe de précaution à l'attention des Etats, reportées comme suit par N. De Grove- Valdeyron : « tout d'abord 1) l'identification des conséquences potentiellement négatives pour la santé de l'utilisation proposée d'un produit, ensuite 2) une évaluation compréhensive du risque fondée sur les données scientifiques les plus fiables et les résultats les plus récents de la recherche internationale et enfin 3) lorsque les résultats des études menées sont insuffisants, non concluants ou imprécis mais que la probabilité d'un dommage réel pour la santé publique persiste dans l'hypothèse où le risque se réaliserait, le principe de précaution justifie l'adoption de mesures restrictives, sous réserve qu'elles soient non discriminatoires et objectives »³⁵. Si la Cour ne mentionne explicitement que les données scientifiques, la proportionnalité des mesures implique notamment que tout risque potentiel ne justifie pas une mesure de précaution. A ce titre, bien que le principe de précaution soit explicitement utilisé par la Cour comme référence du droit de l'Union³⁶, la Cour apprécie généralement la légalité d'une mesure « conjointement au regard des principes de proportionnalité et de précaution, qui apparaissent indissolublement liés »³⁷.

Quant au contrôle des décisions de retrait, de refus ou de suspension d'AMM, le juge européen considère seulement la matérialité des faits et les qualifications juridiques de l'autorité qui a pris la décision³⁸. En effet, il examine « l'exactitude matérielle des éléments de preuve invoqués, leur fiabilité et leur cohérence », et il contrôle « si ces éléments constituent l'ensemble des données pertinentes devant être prises en considération pour apprécier une situation complexe et s'ils sont de nature à étayer les conclusions qui en sont tirées »³⁹. Ainsi contrairement au contrôle approfondi réalisé par le juge européen lorsque le principe de précaution est invoqué par un Etat, dans le cadre du contrôle des décisions d'AMM, le rôle du juge « consiste en définitive à vérifier en particulier si l'interprétation proposée est cohérente au regard des conclusions scientifiques et n'est donc pas entachée [...] d'une erreur manifeste d'appréciation »⁴⁰ ou d'un « dépassement manifeste des limites du pouvoir d'appréciation »⁴¹.

Mais au-delà d'une nécessaire référence au droit primaire, le principe de précaution relève en particulier de la gestion des risques liés aux MTI.

B) Une prise en compte implicite dans la gestion des risques

³³ CJCE, 28 janvier 2010, *Commission c/ France*, aff. C-333/08, *op. cit.*

³⁴ CJCE, 28 janvier 2010, *Commission c/ France*, aff. C-333/08, *op. cit.*

³⁵ N. DE GROVE-VALDEYRON, *Droit européen de la santé*, *op. cit.* p. 148, § 257.

³⁶ CJCE, 9 septembre 2003, *Monsanto Agrocoltura Italie e.a.*, aff. C-236/01, Rec. I-8105.

³⁷ Voir notamment CJUE, 8 juillet 2010, *Afton Chemical Ltd c/ Secretary of State for Transport*, aff. C-343/09, Rec. I- 7027 ; J. MOLINIER, *Principes généraux*, Rép. Communautaire Dalloz, mars 2011, § 141, p. 24.

³⁸ N. DE GROVE-VALDEYRON, *Droit européen de la santé*, *op. cit.* spéc p. 151. §262.

³⁹ CJCE, 6 novembre 2008, *Pays- Bas c/ Commission*, aff. C-405/07 P, Rec. I-8301, pt. 55.

⁴⁰ N. DE GROVE-VALDEYRON, *Droit européen de la santé*, *op. cit.* p. 144 et s., § 251 et s., spéc. §262-263..

⁴¹ TPI, 11 septembre 2002, *Pfizer Animal Health c/ Conseil*, aff. T-13/99, Rec. II-3305; Tribunal de l'Union, 7 mars 2013, *Acino AG c/ Commission européenne*, aff. T-539/10, *op. cit.*, CJUE, 10 avril 2014, *Acino AG c/ Commission européenne*, aff. C-269/13 P, *op. cit.*, commenté par S. ROSET, *Autorisation de mise sur le marché des médicaments*, *op. cit.* p. 23 ; J. MOLINIER, *Principes généraux*, *op. cit.*, § 142, p. 25.

Dans le cadre de l'analyse des risques, on distingue l'évaluation des risques de la gestion des risques et de leur communication.

L'évaluation des risques est l'analyse scientifique ayant pour objectif d'identifier, de caractériser et d'apprécier l'exposition aux risques. Il s'agit d'une étape préalable indispensable à la prise de décision. Ici, elle est réalisée par l'EMA, en particulier le CAT en vue d'une prise de décision par la Commission européenne s'agissant de l'octroi ou non d'une AMM à un MTI. Cette phase de prise de décision par la Commission, représentant l'autorité publique, est la phase de gestion des risques en ce qu'elle permet de déterminer le niveau de risque jugé acceptable pour la société en autorisant ou non un MTI à la mise sur le marché. La communication des risques est la diffusion de l'information vers la société, y compris les acteurs du domaine. Elle implique *a minima* la transparence des avis de l'EMA et des décisions de la Commission européenne.

Dans ce contexte, le recours au principe de précaution relève plus particulièrement de la phase de gestion des risques⁴². S'agissant de l'octroi et de la gestion des AMM des médicaments, le principe de précaution comporte deux aspects : la décision d'agir et la manière d'agir qui sont toutes deux des prérogatives de la Commission européenne en tant que gestionnaire des risques. Il est mobilisé dans deux circonstances. En premier lieu, la Commission s'appuie sur ce principe pour décider d'autoriser ou non un médicament face à un niveau de risque jugé « acceptable » pour la société⁴³. Sa décision, assortie d'éventuelles mesures particulières de gestion des risques post-AMM, doit notamment être proportionnée au niveau de protection choisi, non-discriminatoire dans son application, cohérente avec les mesures déjà prises, basée sur un examen des bénéfices et coûts potentiels de son action ou de son inaction, susceptible de révision et de prise en compte de la production de preuves scientifiques nécessaires à une meilleure compréhension des risques. En second lieu, ce principe est utilisé lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament à la lumière de données nouvelles, et en particulier lorsque celles-ci soulèvent des doutes au regard de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament. En effet, « si elles se trouvent en présence de données nouvelles par rapport à la dernière évaluation des médicaments considérés [...] qui, sans écarter l'incertitude scientifique, permettent raisonnablement de douter de l'innocuité et/ou de l'efficacité de ces médicaments et conduisent à une appréciation défavorable de leur bilan bénéfices/risques, les autorités compétentes sont tenues, en vertu de l'article 11 de la directive 65/65 interprétée en relation avec le principe de précaution, qui constitue un principe général du droit communautaire, de suspendre ou de retirer l'AMM des médicaments »⁴⁴.

⁴² Commission européenne, Communication sur le principe de précaution, 2 février 2000, COM(2000)1 final.

⁴³ « Le choix de la réponse à donner face à une certaine situation résulte dès lors d'une décision éminemment politique, fonction du niveau de risque « acceptable » par la société devant supporter ce risque ». Commission européenne, Communication sur le principe de précaution, COM(2000) 1 final, *op. cit.* p. 15. N. De Sadeleer intègre la « composante sociale » du risque au principe de précaution, en recourant au terme d' « acceptabilité » du risque. N. DE SADELEER, Le principe de précaution, un nouveau principe général du droit, 2003, *op. cit.* p. 132.

⁴⁴ TPI, 26 novembre 2002, *Artegodan c/Commission*, aff. Jointes T-74/00, (etc...), *op. cit.* pts. 172, 184, 192, 194 ; TPI, 28 janvier 2003, *Laboratoire Servier c/ Commission*, aff. T- 147/00, *op. cit.* pt. 52, TPI, 21 octobre 2003, *Solvay Pharmaceuticals BV c/ Conseil*, aff. T-392/02, Rec. II- 4555. Sur le retrait d'AMM en application du principe de précaution, pour non-conformité avec les BPF, voir : Tribunal de l'Union, 7 mars 2013, *Acino AG c/ Commission européenne*, aff. T- 539/10, non encore publié au recueil ; CJUE, 10 avril 2014, *Acino AG c/ Commission européenne*, aff. C- 269/13 P, non encore publié au recueil, commenté par S. ROSET, Autorisation de mise sur le marché des médicaments,

L'application du principe de précaution dans le cadre de la gestion des risques liés aux MTI est particulièrement pertinente. Tout d'abord, si de façon générale, « le bénéfice d'un médicament comporte toujours une part irréductible de risque »⁴⁵, cela est d'autant plus vrai pour les MTI dont les risques sont très mal connus sur le long terme et pressentis comme élevés en raison de leur complexité et de leur caractère innovant. Par conséquent, la délivrance d'AMM les concernant implique une prise de décision dans un climat de haute incertitude scientifique. Ces circonstances sont celles qui participent directement à la mise en œuvre du principe de précaution. De même, l'impératif de responsabilité et de sécurité qui émerge dans les sociétés modernes⁴⁶ est une conséquence de l'accroissement des nouvelles possibilités technologiques et thérapeutiques telles les MTI. Alors que dans le passé, nos actions ne pouvaient affecter que les personnes qui nous entouraient et à court terme, les nouveaux développements technologiques nous donnent aujourd'hui la possibilité de mettre en danger non seulement les individus existants, mais également les générations futures et l'humanité dans son ensemble⁴⁷. Cependant, le principe de précaution « n'est pas un algorithme pour la prise de décision »⁴⁸ en ce qu'il n'offre pas un catalogue prédéterminé de solutions à appliquer face aux nouveaux enjeux soulevés par l'incertitude scientifique. En effet, il n'est pas plus qu'un guide général à destination du politique pour anticiper les problèmes avant qu'ils ne se réalisent⁴⁹. Cette « nature flexible »⁵⁰ du principe de précaution fait écho à la flexibilité de la réglementation et de la régulation européenne des MTI⁵¹.

Même si les textes spécifiquement applicables aux MTI ne soulignent pas l'application du principe de précaution, le principe de précaution peut jouer un rôle privilégié au regard des MTI.

II- Une influence étendue dans l'analyse des risques : La place privilégiée du principe de précaution

Europe, 2014, n°6, p. 23. Sur cet aspect, voir également B. JUILLARD- CONDAT, F. TABOULET, « Qualité du médicament et sécurité sanitaire », in N. DE GROVE-VALDEYRON (Dir.), La sécurité des produits de santé dans l'Union européenne, Etudes de l'Institut de Recherche en droit Européen International et Comparé, Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, 2014, pp. 111-141.

⁴⁵ N. DE GROVE-VALDEYRON, Droit européen de la santé, *op. cit.* p. 154, § 265.

⁴⁶ U. BECK, La société du risque- Sur la voie d'une autre modernité, traduit par BERNARDI L., à partir de l'ouvrage allemand Risikogesellschaft, Suhrkamp Verlag, Frankfurt am Main, 1986, Champs Essais, Flammarion, Paris, 2008.

⁴⁷ H. JONAS, Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, Frankfurt, Suhrkamp, [Le principe responsabilité : une éthique pour la civilisation technologique], 1984.

⁴⁸ P. SAUNDERS, M.W. HO, The precautionary principle is coherent, ISIS Paper, 31 October 2000, disponible au lien suivant : <www.i-sis.org.uk/precautionary-pr.php> (dernier accès le 10 août 2014).

⁴⁹ JORDAN A., O'RIORDAN., «The precautionary principle in contemporary environmental policy and politics », in C. RAFFENSPERGER, J. TICKNER (eds.), Protecting public health and the environment. Implementing the precautionary principle, Washington, Island Press, 1999, p. 18.

⁵⁰ R. ANDORNO, « The precautionary principle : a new legal standard for the technological age », in R. ANDORNO, Principles of international biolaw, seeking common ground at the intersection of bioethics and human rights, *op. cit.*, p. 73.

⁵¹ A. MAHALATCHIMY, N. DE GROVE-VALDEYRON, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne? International Journal of Bioethics, 2018/2, July 2018, vol. 29, pp. 35-51.

Si le principe de précaution relève principalement de la gestion des risques, il influence également les autres phases de l'analyse des risques, en particulier pour les MTI. D'une part, grâce à une approche spécifique fondée sur les risques, l'évaluation des MTI est facilitée (A). D'autre part, la communication des risques est dirigée à la fois des autorités vers la société mais aussi de la société vers les autorités. Cette communication à double sens responsabilise les différents acteurs face aux risques liés aux MTI (B).

A) L'évaluation facilitée : une approche spécifique basée sur les risques

La Commission européenne a précisé que « la mise en œuvre d'une approche fondée sur le principe de précaution devait commencer par une évaluation scientifique, qui soit aussi complète que possible et, lorsque faire se peut, déterminer à chaque étape le degré d'incertitude scientifique »⁵². Dans ce contexte, une « approche fondée sur les risques » a été adoptée en vue de faciliter l'évaluation des MTI.

Ce concept d'« approche fondée sur les risques » pour les MTI est né de la révision de l'annexe 1 de la partie IV de la directive 2001/83/CE⁵³ en vue de déterminer l'étendue des données cliniques, non cliniques et de qualité à inclure dans leur demande d'AMM. Détaillée dans des lignes directrices de l'EMA⁵⁴, cette approche optionnelle⁵⁵ a pour objet d'identifier et de prendre en compte les risques des MTI tout au long de leur cycle de vie.

Plus précisément, cette approche repose sur l'identification des différents risques associés à l'utilisation clinique d'un MTI et des facteurs de risques qui leur sont inhérents au regard des exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elle comporte quatre phases. En premier lieu, les risques liés à l'utilisation clinique d'un MTI doivent être identifiés dès le début du développement du produit et s'appuyer sur des publications. Il peut s'agir, par exemple, de la formation de tumeurs, d'une réaction immunitaire non voulue ou de la transmission d'une maladie. En deuxième lieu, le demandeur doit identifier les facteurs de risques qui sont spécifiques au produit et qui contribuent à l'émergence de chaque risque identifié. Ceux-ci dépendent le plus souvent de la nature et de la composition du produit, de son processus de fabrication, des aspects cliniques et non cliniques. En troisième lieu, chaque combinaison possible entre les risques et les facteurs de risques identifiés doit systématiquement être considérée. En quatrième lieu, le demandeur doit, en se fondant sur l'état actuel des connaissances scientifiques, conclure sur l'association de chaque risque à chaque facteur de risque : les données scientifiques fournies et les informations publiées sur chacune des combinaisons possibles et pertinentes sont-elles « adéquates et suffisantes » pour soutenir une demande d'AMM ?

Cette approche participe donc directement au bon usage du principe de précaution. Tout d'abord, elle permet d'identifier « tous » les risques et facteurs de

⁵² Commission européenne, Communication sur le principe de précaution, COM (2000) 1 final, *op. cit.* p. 16.

⁵³ Annexe, 1. Introduction, Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, Journal officiel n° L 242 du 15/09/2009 pp. 3 – 12.

⁵⁴ EMA, Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products, 11 février 2013, EMA/CAT/CPWP/686637/2011.

⁵⁵ Sur le caractère optionnel de cette stratégie, voir : A. MAHALATCHIMY, « Risques et médicaments de thérapie innovante : quelle réglementation en droit de l'Union européenne ? », *op. cit.* spéc pp. 86-87.

risques (ou « conséquences potentiellement négatives »⁵⁶ pour la santé) liés aux MTI, qu'ils soient probables, potentiels ou hypothétiques. Ensuite, ces risques et facteurs de risques sont documentés en s'appuyant sur des données scientifiques publiées, c'est-à-dire disponibles et considérées comme étant les plus les plus fiables et les plus récentes. Enfin, le demandeur doit conclure. Dès lors, s'il s'avère que la probabilité d'un dommage pour la santé persiste au regard des risques, facteurs de risques et de leurs associations, le demandeur en tiendra certainement compte dans son Plan de Gestion des Risques⁵⁷ en vue d'obtenir l'AMM. En effet, il pourra proposer des études de sécurité complémentaires (études post-AMM) et des mesures de gestion et de minimisation des risques. A défaut, ces études ou mesures pourront être requises par l'EMA pour l'obtention de l'AMM. Par conséquent, cette approche, lorsqu'elle est utilisée, facilite l'évaluation et par là-même les décisions relatives à la gestion des risques dans le cadre des AMM.

Il convient aussi de préciser que cette approche, qui tient compte des diverses réalités que couvrent les MTI, est voulue flexible. En effet, elle ne vise pas à établir une classification des produits en fonction du degré de risque qui leur serait associé, c'est-à-dire du risque lié au produit dans son ensemble, mais plutôt à identifier et prévoir chaque risque inhérent au produit. Elle propose donc au demandeur d'appliquer la méthode du « profilage » du risque qui consiste à intégrer systématiquement toutes les informations disponibles sur les risques⁵⁸ et les facteurs de risques⁵⁹ afin d'obtenir un profil de chaque risque associé à un MTI particulier.

Cette approche clairement influencée par le principe de précaution appelle deux remarques.

D'une part, elle est réalisée au choix par le demandeur d'AMM. Le principe de précaution est donc ici utilisé et appliqué dans ses éléments constitutifs, non pas par l'autorité en charge de la délivrance des AMM mais par le demandeur lui-même. Cette implication du demandeur devrait lui permettre de mieux comprendre les décisions prises au regard de son produit en application du principe de précaution. Cela devrait aussi réduire les différences d'application de ce principe entre le demandeur, l'EMA et la Commission s'agissant de l'identification, l'évaluation et des conclusions et décisions relatives aux risques liés aux MTI, à tout le moins au niveau scientifique. Pour autant, si le travail réalisé par le demandeur facilite la prise en compte du principe de précaution par l'EMA dans son évaluation scientifique, et plus particulièrement sa mise en œuvre par la Commission, ces institutions ne doivent pas pour autant s'abstenir de leur propre analyse. En effet, le demandeur, l'EMA et la Commission n'ont ni les mêmes intérêts ni les mêmes objectifs. Or, il est vrai que le dossier d'AMM, en particulier pour les MTI au regard de leur complexité, se construit de plus en plus dans le cadre d'échanges précoces et réguliers entre le demandeur et l'EMA via diverses procédures tels les conseils scientifiques ou l'assistance aux protocoles. Il est donc primordial que l'évaluation principalement scientifique menée par l'EMA⁶⁰ reste bien distincte de la décision d'AMM prise par la Commission⁶¹.

⁵⁶ CJUE, 28 janvier 2010, Commission c/France, *op. cit.*

⁵⁷ « une description détaillée du système de gestion des risques », Article 1 (28 *quater*) de la directive 2001/83/CE. Cf. *Infra*

⁵⁸ Au sens de ces lignes directrices, le risque signifie tout effet potentiel défavorable qui peut être attribué à l'utilisation clinique d'un MTI et qui peut affecter le patient et/ou toute autre personne.

⁵⁹ Au sens de ces lignes directrices, les facteurs de risques sont définis comme toute caractéristique qualitative ou quantitative qui contribue à l'apparition d'un risque spécifique après la manipulation et/ou l'administration d'un MTI.

⁶⁰ Sur l'inclusion des aspects éthiques dans l'évaluation des MTI par l'EMA, voir : A. MAHALATCHIMY, Bioethics and European Union: the Advanced Therapy Medicinal Products' case,

Par ailleurs, l'approche fondée sur les risques vise l'exhaustivité dans l'identification des risques, incluant ainsi « tous » les risques qu'ils soient faibles, importants, graves, potentiels, probables ou hypothétiques. On peut donc se demander si une telle approche pourrait desservir le demandeur : ses conclusions pourraient être plus facilement remises en cause ou simplement plus discutées, ce qui allongerait probablement les délais pour la soumission des dossiers en vue d'une AMM. Pour autant, cette approche est assez peu utilisée par les demandeurs d'AMM, et lorsqu'elle l'est, c'est le plus souvent pour justifier le recours à des processus expérimentaux non prévus par les lignes directrices spécifiques aux MTI en raison de leur diversité et de leur caractère fortement innovant⁶².

Cette « approche fondée sur les risques » est complémentaire d'une communication des risques renforcée. A double sens, cette communication implique désormais la responsabilisation de tous les acteurs impliqués dans le cycle de vie des MTI.

B) La communication à double sens : la responsabilisation des différents acteurs

Dans le cadre de la communication des risques, le principe de précaution implique la transparence des décisions politiques relatives à la santé publique⁶³. Les décisions d'AMM sont votées à la majorité qualifiée par le Comité permanent des médicaments à usage humain constitué des représentants des Etats membres⁶⁴. Si les mesures envisagées sont conformes à l'avis du comité, la Commission les arrête⁶⁵.

Opinio Juris in Comparatione, Vol.2, N°3, 2010, Lien Social Science Research Network : http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1647610, spéc. p. 17.

⁶¹ Sur cette distinction, voir : A. MAHALATCHIMY, E. RIAL-SEBBAG, N. DE GROVE-VALDEYRON, V. TOURNAY, A. CAMBON-THOMSEN, A. - M. DUGUET, F. TABOULET, The European Medicines Agency: a public health European agency?, *Medicine and Law Journal*, Vol. 31, N°1, Mars 2012, pp. 25-42.

⁶² M. KOIJMAN, P. J.K. VAN MEER, C. C. GISPEN DE WIED, E. H.M. MOORS, M. P. HEKKERT, H. SCHELLEKENS, "The risk based approach to ATMP development- Generally accepted by regulators but unfrequently used by companies", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, 67, pp. 221-225. Cette étude, unique à ce jour, démontre que si l'approche basée sur les risques est utilisée par les fabricants de MTI, dans 60% des cas, elle l'est pour justifier une déviation par rapport aux exigences standards sur les aspects non cliniques. Cependant, elle est circonscrite à l'analyse de cinquante recommandations scientifiques, délivrées par l'EMA entre 2009 et 2012, incluant des aspects non cliniques de développement des MTI. Or, l'approche basée sur le risque peut être utilisée plus largement en dehors des recommandations scientifiques et au-delà des aspects non cliniques de développement des MTI.

⁶³ R. ANDORNO, « The precautionary principle: a new legal standard for the technological age », in R. ANDORNO, *Principles of international biolaw, seeking common ground at the intersection of bioethics and human rights*, *op. cit.* p. 62.

⁶⁴ Article 5 du règlement (UE) n°182/2011 du 16 février 2011 établissant les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les États membres de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission, JOUE L55 du 28 février 2011, pp.13- 18. Ce règlement intègre les règles relatives aux modalités de contrôle, par les Etats membres, de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission. Voir notamment : C. BLUMANN, Un nouveau départ pour la comitologie. Le règlement n°182/2011 du 16 février 2011, *Cahiers de droit européen*, 2011, n°1, pp. 23- 52 ; E. DUMITRIU-SEGNANA, Le nouveau règlement "comitologie", *Journal de Droit Européen*, 2011, n°179, pp. 130- 132.

⁶⁵ En cas d'absence de majorité qualifiée, le dossier est soumis à un comité d'appel. Trois issues sont ensuite possibles : si le comité d'appel émet un avis favorable, la Commission adopte le projet de décision ; si aucun avis n'est émis, la Commission peut mais n'est pas obligée d'adopter le projet de décision ; si le comité d'appel émet un avis défavorable, la Commission n'adopte pas le projet de

Elles sont ensuite publiées avec leurs résumés au Journal Officiel de l'Union européenne. Les projets de décisions sont également mis en ligne dans le registre de comitologie. Pourtant, les motifs qui ont amené le Comité à accepter ou refuser une AMM, notamment en application du principe de précaution, ne sont pas précisés. En revanche, les avis motivés de l'EMA, notamment issus du CAT et du CHMP sont rendus publics et font partie d'un document très complet disponible sur le site de l'EMA pour chaque MTI autorisé : le rapport européen public d'évaluation (communément appelé « EPAR » selon l'acronyme anglais). Enfin, les décisions de retrait à la demande du détenteur d'AMM sont également disponibles sur le site de l'EMA.

Mais la communication des risques n'est plus seulement dirigée des autorités vers la société. En effet, les différents acteurs, en particulier depuis le renforcement des règles de pharmacovigilance, ont aussi l'obligation ou la possibilité de faire remonter des informations concernant les risques, notamment les effets indésirables des MTI en vie réelle, vers les autorités.

Tout d'abord, les patients, associations de patients et professionnels de santé peuvent – ils y sont même encouragés – signaler directement aux autorités sanitaires nationales, les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé, y compris les MTI⁶⁶. En France, ces déclarations sont directement transmises aux centres régionaux de pharmacovigilance. Les agences nationales de santé surveillent, évaluent et préviennent les risques potentiels ou avérés et gèrent les systèmes nationaux de déclaration des effets indésirables⁶⁷. L'EMA, en particulier le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), établit les bonnes pratiques de pharmacovigilance afin d'assurer la sécurité d'emploi et le bon usage des MTI. De plus, elle met en œuvre et coordonne les systèmes nationaux de pharmacovigilance. En effet, le PRAC évalue les risques liés à l'utilisation des MTI, et les mesures de suivi et de gestion des risques⁶⁸. A ce titre, il rend des avis pour l'adoption de décisions européennes. On rappellera également que le demandeur d'AMM est chargé d'établir un Plan de Gestion des Risques, document détaillé composé de sept parties : présentation du produit, sécurité d'emploi, plan de pharmacovigilance, plan des études d'efficacité post-AMM, mesures de réduction des risques, résumé et annexes⁶⁹. La partie « sécurité d'emploi » comprend elle-même sept modules : épidémiologie des indications et populations cibles, éléments non cliniques, exposition dans les essais cliniques, populations non étudiées dans les essais cliniques, expérience post-autorisation, exigences supplémentaires de l'Union, risques avérés et supposés pour les MTI, et résumé des problèmes de sécurité⁷⁰. Les détenteurs d'AMM doivent également envoyer des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs)⁷¹, déclarer immédiatement les effets indésirables,

décision. Article 6§3 du règlement (UE) n°182/2011, *op. cit.*

⁶⁶ Article 108 de la directive 2001/83/CE.

⁶⁷ Article 101 de la directive 2001/83/CE.

⁶⁸ Article 56(1abis) de la directive 2001/83/CE.

⁶⁹ Annexe I du Règlement d'exécution (UE) n°520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, JOUE L159 du 20.06.2012, pp. 5- 25.

⁷⁰ *Ibid.*

⁷¹ Article 107c de la directive 2001/83/CE.

répondre aux demandes des agences de santé, et de manière générale transmettre toute information ayant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque⁷².

Ces obligations ou possibilités contribuent à la responsabilisation des acteurs du cycle de vie des MTI. Ceux-ci ne sont pas seulement informés des risques, ils participent aussi directement à leur communication.

En outre, comme nous l'avons précisé précédemment, les principes de précaution et de proportionnalité sont étroitement liés, en particulier dans les appréciations de la Cour en cas de contentieux. Il en résulte une part de subjectivité dans l'application du principe de précaution. Celui-ci étant, par conséquent, sujet à contestations potentielles, justifiables par des acteurs responsabilisés et informés.

Dès lors, malgré une appréciation positive de la balance bénéfice/risque en application du principe de précaution par la Commission européenne au niveau collectif via l'AMM des MTI, d'autres acteurs peuvent s'écarter de cette décision. Ceux-ci participent alors à la « gestion » des risques dans une conception large, à un niveau plus individuel. Par exemple, un patient pourrait refuser un traitement qui lui serait proposé ou un professionnel de santé peut toujours décider de ne pas prescrire un MTI autorisé en se fondant sur la part de subjectivité d'application du principe de précaution. De même, le détenteur d'une AMM pourrait demander le retrait de son AMM, même si cette situation ne s'est pour l'instant présentée que pour des raisons commerciales dans le cadre des MTI.

La situation des Etats membres est plus délicate puisque les actions de leur part peuvent être considérées comme des restrictions à la libre circulation des MTI autorisés à la mise sur le marché. Les décisions et actions des Etats ont une portée collective sur l'ensemble de leur territoire national. Or, s'il existe trois dimensions de la santé (bien-être physique, mental et social), seul le bien-être physique reposant sur l'évaluation scientifique de l'EMA est visiblement pris en compte dans l'application du principe de précaution. Qu'en est-il de l'application du principe de précaution en cas d'incertitudes scientifiques au regard de risques potentiels pour le bien-être mental et social ? Dans le domaine de l'éthique où la subjectivité est maximale et la responsabilité généralement nationale⁷³, les Etats pourraient s'opposer à la commercialisation sur leur territoire d'un type particulier de MTI, tels ceux fabriqués à partir de cellules souches embryonnaires, ou de cellules ou tissus d'origine animale. Par exemple, des risques potentiels pour le bien-être mental et social des individus peuvent apparaître pour une population nationale dont la pratique (religieuse) dominante interdit la destruction de l'embryon humain ou la consommation (et *a fortiori* l'administration de cellules) de suidés. L'administration de ces médicaments à un individu adepte de cette pratique pourrait ne pas être tolérée psychologiquement par celui-ci et donc nuire à son bien-être mental. Si une telle administration était contestée par sa famille et son entourage, cela pourrait aussi nuire à son bien-être social. Plus globalement, un clivage social pourrait naître entre ceux prêts à transgresser une règle religieuse pour des motifs de santé, voire pour la vie, et ceux pour lesquels la transgression d'une règle religieuse n'est pas tolérable. C'est à notre sens sur ce terrain que des restrictions à la libre circulation des MTI pourraient

⁷² Article 104 de la directive 2001/83/CE.

⁷³ A. MAHALATCHIMY, Bioethics and European Union: the Advanced Therapy Medicinal Products' case, *op. cit.*

potentiellement être justifiées au regard du principe de précaution, à condition qu'elles respectent aussi le principe de proportionnalité. Cela étant, il convient de préciser que la législation européenne applicable aux MTI « n'affectent pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non prévus par la législation communautaire susmentionnée. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées. La Commission met ces informations à la disposition du public dans un registre »⁷⁴. Cette disposition couvre également des motifs relatifs aux questions éthiques comme l'utilisation de cellules souches embryonnaires ou de cellules animales⁷⁵. A la différence de cette disposition, l'invocation du principe de précaution par les Etats membres au regard du bien-être mental ou social n'impose pas la communication des dispositions nationales concernées à la Commission. Il existe donc une certaine complémentarité entre cette disposition et le principe de précaution conférant ainsi une plus grande majeure de manœuvre aux Etats dans ce domaine.

Enfin, on notera que le principe de précaution peut aussi impliquer la participation directe du public dans le choix des différentes options technologiques disponibles⁷⁶. Ainsi en est-il par exemple, de la présence des représentants des associations de patients et des professionnels de santé au sein du CAT. Dès lors, « on peut se demander si le principe de précaution a pour objectif premier de mieux gérer les risques ou de mieux gérer la perception des risques »⁷⁷. En situation d'incertitude scientifique, les experts ne peuvent se voir attribuer la responsabilité des décisions à prendre. La Commission européenne, responsable de ces décisions d'AMM des MTI, doit donc s'assurer que celles-ci reçoivent une adhésion suffisante de la part des citoyens et des consommateurs de l'Union européenne. En effet, « le principe de précaution ne fait pas référence uniquement à des normes juridiques mais aussi à des normes techniques, économiques, sociales, scientifiques, politiques et même culturelles. C'est dans le cadre de ce processus internormatif que la précaution peut être mise en œuvre de façon effective et efficace et qu'elle peut bénéficier de toute la légitimité nécessaire »⁷⁸. L'implication des différents acteurs dans l'analyse des risques liés aux MTI et par là-même dans l'application du principe de précaution, les responsabilise tout en renforçant la légitimité des décisions prises en application du principe de précaution.

A ce jour, nous manquons de recul sur l'application du principe de précaution dans le domaine de MTI dans la mesure où il n'existe pas de situation où celui-ci a été explicitement revendiqué pour les MTI. Cependant, il ne fait pas de doute que ce

⁷⁴ Article 4.5 de la directive 2001/83/EC, tel que modifié par le règlement (CE) n°1394/2007, *op. cit.*

⁷⁵ Considérant 7 du règlement (CE) n°1394/2007, *op. cit.*

⁷⁶ R. ANDORNO, « The precautionary principle: a new legal standard for the technological age », in R. ANDORNO, Principles of international biolaw, seeking common ground at the intersection of bioethics and human rights, *op. cit.* p. 62.

⁷⁷ P. KOURILSKY, G. VINEY, Le principe de précaution. Rapport au Premier ministre, *op. cit.* p. 10.

⁷⁸ L. BOISSON DE CHAZOURNES, « Le principe de précaution, nature, contenu et limites », in C. LEBEN et J. VERHOEVEN, Principe de précaution, aspects de droit international et communautaire, Panthéon, 2002, p. 89.

principe s'applique par référence au droit primaire. De plus, le principe de précaution a une place privilégiée dans ce domaine au regard des risques particuliers soulevés par les MTI et des incertitudes scientifiques qui les entourent. L'analyse met en exergue une certaine évolution dans l'application du principe. Ce principe dit « politique » en ce qu'il va au-delà de l'évaluation scientifique, est emprunt de subjectivité. Mais il est délimité en fonction de circonstances particulières et non pas en fonction d'acteurs strictement « politiques », tels la Commission européenne ou les Etats membres. Le domaine des MTI a ainsi révélé que le principe d'application s'applique au-delà de la « gestion » des risques au sens strict de décisions de délivrance d'AMM par la Commission. Son influence est clairement étendue à toutes les phases de l'analyse des risques liés aux MTI. Pour autant, une application large n'est-elle pas simplement la vocation de tout Principe Général du Droit?