

Affaire C-602/19

Demande de décision préjudicielle

Date de dépôt :

9 août 2019

Juridiction de renvoi :

Verwaltungsgericht Köln (Allemagne)

Date de la décision de renvoi :

9 juillet 2019

Partie requérante :

Kohlpharma GmbH

Partie défenderesse :

République fédérale d'Allemagne

Verwaltungsgericht Köln

Ordonnance

Dans le cadre du litige administratif opposant

la société Kohlpharma GmbH, [OMISSIS] Merzig,

– requérante –

[OMISSIS]

à la

République fédérale d'Allemagne, [OMISSIS]

[OMISSIS]

– défenderesse –

et portant sur le droit pharmaceutique (« Impromen 5 mg »),

la septième chambre du Verwaltungsgericht Köln (tribunal administratif de Cologne, Allemagne) a décidé :

[OMISSIS]

[Or. 2] Il est sursis à statuer [OMISSIS].

La Cour de justice de l'Union européenne est saisie, conformément à l'article 267, paragraphe 1, sous a) et paragraphe 2, TFUE, des questions préjudicielles suivantes portant sur l'interprétation des articles 34 et 36 TFUE :

1. Le principe de la libre circulation des marchandises consacré par l'article 34 TFUE et les principes de l'importation parallèle des médicaments développés sur ce fondement imposent-ils à l'autorité d'agrément nationale d'autoriser une modification des indications quant au dosage d'un médicament ayant fait l'objet d'une importation parallèle même lorsque l'autorisation de référence a expiré et que la modification s'appuie sur une reprise des indications relatives à un médicament national utilisant pour l'essentiel la même substance active et offert sous une autre forme pharmaceutique, en combinaison avec les indications autorisées dans l'État d'exportation pour le médicament ayant fait l'objet d'une importation parallèle ?
2. L'autorité nationale peut-elle, eu égard aux articles 34 et 36 TFUE, refuser d'autoriser une telle modification en indiquant que les importateurs parallèles ne seraient pas soumis à l'obligation de présenter des rapports de sécurité réguliers, qu'en l'absence d'autorisation de référence nationale il n'y aurait pas de données actuelles sur l'appréciation du rapport bénéfice/risque, que l'autorisation nationale existante concernerait une autre forme pharmaceutique et, par rapport à l'autorisation pour la même forme pharmaceutique dans l'État d'exportation, une autre concentration de la substance active et qu'en outre on ne saurait envisager un résumé de deux formes pharmaceutiques dans les textes d'information ?

Motifs

I.

1 Sur la base de l'arrêt de la Cour du 20 mai 1976 rendu dans l'affaire 104/75 « De Peijper » [EU:C:1976:67] et relatif à la libre circulation des marchandises, la requérante met sur le marché en République fédérale d'Allemagne, par le biais de l'« importation parallèle », un médicament autorisé en Italie sous forme de comprimés. [Or. 3]

2 À cet effet, par décision du 17 septembre 1990, le Bundesgesundheitsamt (office fédérale de la santé) de l'époque a accordé à la requérante l'autorisation d'importation parallèle pour le médicament soumis à prescription médicale « Impromen 5mg » sous la forme pharmaceutique « comprimés » et la substance

active « Bromperidol » (autorisation n° 226.50.00.00). Les indications thérapeutiques visées étaient « certaines formes de psychose qui nécessitent un traitement par neuroleptiques ». L'autorisation de référence allemande était celle du médicament sous forme de comprimés « Consilium 5mg » (« Impromen 5mg ») ayant la même substance active, produit par la société Janssen GmbH/Neuss et par la suite Janssen-Cilag (autorisation n° 1156.01.01). L'importation parallèle concernait le médicament sous forme de comprimés « impromen » autorisé en Italie (autorisation n° 026017020) et mis sur le marché dans cet État, produit par la société Prodotti Formenti S.r.l – Milano (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : société Grunenthal Italia S.r.l.). La requérante a assuré par écrit à l'autorité d'agrément allemande que l'importation ne concernerait que ce médicament mis sur le marché en Italie par cette entreprise pharmaceutique. L'autorisation d'importation parallèle a été accordée en 1990 sous réserve de l'adaptation aux modifications ultérieures de l'autorisation de référence allemande et a été prolongée en 2002. Les textes de la notice et des caractéristiques du produit ont été, à cette occasion, adaptées à celles de l'autorisation de référence. Une nouvelle demande de prolongation formée en 2005 est demeurée sans réponse.

3 En Allemagne, « Consilium 5 mg » (« Impromen 5 mg ») sous forme de comprimés a également été autorisé pour être utilisé dans le cadre du traitement de certaines formes de psychoses nécessitant un traitement par neuroleptiques. Une autorisation a en outre été accordée pour la forme pharmaceutique de « gouttes ». Le titulaire de l'autorisation de référence a en dernier lieu utilisé pour les deux formes pharmaceutiques des caractéristiques du produit combinées. Le dernier lot de ce médicament sous forme de comprimés a été mis sur le marché en Allemagne, d'après les indications de la défenderesse, le 30 juin 2007. Une dernière actualisation de la notice et des caractéristiques techniques a eu lieu le 20 avril 2005. Le 30 juin 2010, l'autorisation de référence a expiré. Depuis cette date, cette préparation n'est plus disponible en Allemagne que sous forme de gouttes tandis qu'en Italie tant les gouttes que les comprimés de « impromen » sont autorisés au niveau national et se trouvent sur le marché. D'après les indications incontestées de la partie défenderesse, il n'existe d'autorisation pour le médicament sous forme de comprimés dans aucun État membre de l'Union en dehors de l'Italie. **[Or. 4]**

4 La requérante a quelque temps plus tard notifié au Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux) des modifications des textes de la notice et des caractéristiques techniques du médicament objet du litige en application des résultats de la décision relative au plan graduel sur les « antipsychotiques ».

5 Le 30 novembre 2015, la requérante a notifié au BfArM, en vertu de l'article 29 du deutscher Arzneimittelgesetzes (AMG) (loi allemande relative aux médicaments), entre autres, les modifications de la notice et des caractéristiques techniques relatives au dosage des comprimés importés. Il était indiqué sous le point 4.2 des caractéristiques techniques :

« *Dosage*

La dose quotidienne doit être déterminée individuellement. Il convient d'administrer la dose orale initiale la plus faible qui soit encore efficace. La dose d'entretien optimale est en général de 1-10 mg, pour la prise d'une quantité moindre ou déterminée de Bromperidol la forme pharmaceutique IMPROMEN gouttes (qui n'est actuellement pas dans le catalogue de Kohlpharma) est disponible (en moyenne 5 mg correspondant à un comprimé) une fois par jour.

Titration

Dans la mesure où l'effet antipsychotique peut être déjà apprécié 24 heures après la prise du médicament, le titrage peut être effectué jusqu'à atteindre la dose effective sur une base au jour le jour. Cela permet d'obtenir les effets désirés dans l'espace d'environ trois jours.

Ajustement de la dose

La dose peut être augmentée d'un maximum de 10 mg par semaine, une dose quotidienne maximale de 50 mg ne devant pas être dépassée.

Lorsque l'effet désiré est obtenu, la dose est réduite de 10 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose la plus faible maintenant l'effet souhaité.

[OMISSIS]

Schizophrénie subaiguë et chronique

Une fois par jour 2-3 ml de solution (correspondant à 4-6 mg de Bromperidol). À cet effet, la forme pharmaceutique IMPROMEN gouttes est le cas échéant disponible (elle n'est actuellement pas dans le catalogue de Kohlpharma) ; en cas de dosage à 5 mg de Bromperidol il convient de prendre un comprimé par jour.

Dosage chez les patients âgés

Pour les patients âgés le dosage devrait être réduit de moitié. **[Or. 5]**

Enfants et jeunes

[OMISSIS]

Voie d'administration

Les comprimés de IMPROMEN 5 mg devraient être pris en une seule dose quotidienne, en général après le dîner, dans la dose prescrite par le médecin avec un peu de liquide.

[OMISSIS] »

6 Les formulations de la notice ont été adoptées en conséquence. Les textes reposaient sur une reprise par analogie des indications de dosage actuelles pour les gouttes actuellement autorisées en Allemagne.

7 En Italie, des textes communs sont utilisés pour les gouttes et les comprimés. Il y est indiqué dans la notice :

« Prenez ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée est de 1 mg à 15 mg par jour, avec une dose moyenne optimale de 5 mg par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre état et de votre réaction au traitement.

Prendre les gouttes ou les comprimés une fois par jour.

Pour les gouttes orales en solution Impromen, la dose de 5 mg équivaut à 11 gouttes. »

D'après la traduction en allemand présentée par la requérante :

« Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt zwischen 1 mg und 15 mg, mit einer optimalen durchschnittlichen Tagesdosis von 5 mg. Ihr Arzt wird die für Sie passende Dosis bestimmen, in Relation zu Ihrer Verfassung und je nach Behandlungserfolg.

Nehmen Sie die Tropfen oder die Tabletten einmal täglich. [Or. 6]

Impromen Lösung, Tropfen zum Einnehmen : die Dosis von 5 mg entspricht 11 Tropfen. »

8 Par courrier du 25 février 2016 adressé à la requérante, le BfArM a indiqué que les modifications notifiées du dosage au titre de l'article 29, paragraphe 2a, AMG n'étaient pas acceptées. Il avait déjà été communiqué auparavant et à de nombreuses reprises que l'autorisation des importations parallèles n'avait été accordée que sous réserve de l'adaptation constante à l'autorisation de référence. Une telle adaptation ne serait notoirement plus possible depuis des années. La requérante chercherait désormais à contourner le problème en reprenant les textes pour « Impromen Tropfen 2 mg/ml » de la société Eumedica. Cela serait impossible ainsi que le montrent clairement les textes communiqués. En effet, avec les gouttes, une thérapie pourrait être engagée avec ½ ml = 1 mg alors que les comprimés ne peuvent être engagés qu'avec 5 mg. L'adaptation individuelle du dosage ne pourrait pas être obtenue de la même manière avec les comprimés.

Le dosage ne pourrait en outre pas être réalisé avec des comprimés en cas de schizophrénie subaiguë ou chronique ou chez les personnes âgées. « Impromen Tropfen 2 mg/ml » ne serait pas l'autorisation de référence. La tentative d'adaptation serait impossible d'un point de vue réglementaire.

9 La requérante a formé recours contre cette décision. L'adaptation concernerait un produit contenant la même substance active et comporterait une transposition des indications relatives aux gouttes à la forme pharmaceutique des comprimés. En outre, l'utilisation du médicament dépendrait de la décision du médecin et il convient de partir du principe que l'utilisation des comprimés aurait lieu auprès de patients dont le traitement est déjà stabilisé. La préparation constituerait une application alternative importante et bien établie.

10 Par décision du 1^{er} juillet 2016, le BfArM a rejeté la réclamation de la requérante comme étant dénuée de fondement. L'autorité a renvoyé à la motivation de la décision initiale. Elle a indiqué à titre complémentaire que la requérante, par le renvoi à l'autre forme pharmaceutique des gouttes aurait fait naître une incertitude et minerait l'adhérence thérapeutique du patient. Ce serait incompatible avec l'impératif de la sécurité des médicaments, précisément pour un médicament destiné à traiter la schizophrénie.

11 La requérante a formé recours le 1^{er} août 2016. [Or. 7]

12 La formulation notifiée reposerait sur un recours au texte allemand et sur une comparaison avec les textes italiens pour les comprimés « Impromen ». À cette occasion, les avertissements du fabricant du médicament autorisé en Allemagne sous forme de gouttes auraient été repris. Le BfArM serait tenu d'approuver la notification de la modification et ne pourrait pas renvoyer au fait que le dosage des comprimés au début de la thérapie serait cinq fois plus élevé qu'en cas de recours aux gouttes. Le dosage standard serait, à 5 mg par jour, le même pour les deux formes pharmaceutiques. Pour les quantités moindres, il serait expressément renvoyé aux gouttes disponibles en Allemagne. Le dosage individuel devrait être déterminé par le médecin qui pourrait prescrire éventuellement les gouttes si un dosage plus précis était nécessaire.

13 Le refus de l'approbation serait également incompréhensible parce qu'elle aurait pour conséquence que le produit se trouverait sur le marché avec des textes obsolètes. La requérante se serait conformée à ses responsabilités en adaptant les textes de la notice utilisés en Italie aux prescriptions plus strictes des gouttes en Allemagne. L'autorité considère manifestement, après l'expiration de l'autorisation de référence, que les comprimés constituent dans leur ensemble un risque.

14 Un dosage individuel pourrait également être obtenu avec des comprimés dans la mesure où ceux-ci disposent d'une gorge de rupture. Puisque le mode d'action des gouttes et des comprimés serait le même, une notice commune serait utilisée en Italie. Il serait en outre reconnu par la jurisprudence de la Cour qu'une

expiration de l'autorisation de référence ne conduirait pas à une expiration de l'autorisation accordée pour l'importation parallèle. Il appartiendrait au contraire à l'importateur parallèle de procéder aux adaptations nécessaires et de s'informer en conséquence.

15 La requérante a conclu dans la présente procédure à ce que la partie défenderesse soit tenue, par annulation de la décision du BfArM du 25 février 2016 sous la forme de la décision de rejet du 1^{er} juillet 2016, d'approuver l'avis de modification du 30 novembre 2015 quant au dosage.

16 La défenderesse a conclu au rejet du recours. **[Or. 8]**

17 Elle conteste l'argumentation de la requérante et affirme ce qui suit : la distribution du médicament ne correspondrait plus au modèle d'autorisation de mise sur le marché de l'importation parallèle. L'autorisation du médicament objet de l'importation parallèle aurait été accordée sous réserve de l'adaptation aux modifications futures de l'autorisation de référence. La modification notifiée ne pourrait pas être une telle adaptation puisqu'il n'y aurait plus d'autorisation de référence. Il n'existerait pas de parallèle avec les gouttes autorisés en Allemagne. Le produit « Impromen Tropfen, 2 mg/ml Lösung » (n° d'autorisation 1156.00.02) aurait une forme pharmaceutique totalement différente et ainsi aussi un autre dosage. Même en cas d'importation parallèle, le changement de forme pharmaceutique conduit à une obligation de réautorisation au titre de l'article 29, paragraphe 3, première phrase, point 2, AMG. En outre, les textes des notices employées en Italie et les textes utilisés en Allemagne pour les gouttes présenteraient des différences significatives. Les concentrations de la substance active dans les gouttes seraient également différentes. Tandis que la concentration serait de 10 mg/ml dans le cas de l'autorisation italienne, elle serait de 2 mg/ml dans le cas de l'autorisation allemande. Enfin, le résumé de deux formes pharmaceutiques dans une seule notice serait inconcevable.

18 L'adaptation individuelle du dosage serait impossible avec les comprimés et ne serait pas non plus assurée par la gorge de rupture d'autant qu'il n'existerait pas de données quant à la résistance à la rupture et la précision du fractionnement. Puisque les importateurs parallèles seraient en vertu de l'article 63d, paragraphe 6, deuxième phrase, AMG libérés de l'obligation de présenter des rapports de sécurité réguliers (Periodic Safety Update Report - PSUR), il n'y aurait pas non plus pour la préparation sous forme de comprimés de données actuelles sur l'appréciation du rapport bénéfice/risque.

19 Lors de l'audience qui s'est tenue le 9 juillet 2019, les parties ont réitéré leurs positions divergentes.

20 [OMISSIS] **[Or. 9]**

II.

21 Il y a lieu de surseoir à statuer et de soumettre à la Cour de justice de l'Union européenne, conformément à l'article 267, paragraphe 1, sous a), et paragraphe 2, TFUE une demande de décision préjudicielle quant à l'interprétation de la portée de l'article 34 TFUE en tenant compte de la jurisprudence de la Cour sur les conditions de l'autorisation de l'importation parallèle de médicaments.

22 La requérante dispose d'une autorisation d'importation parallèle pour le médicament sous forme de comprimés « Impromen 5 mg » délivrée dans une procédure simplifiée par le BfArM en tant qu'autorité fédérale supérieure compétente. Cette autorisation a été délivrée sous réserve de l'adaptation aux modifications futures de l'autorisation de référence nationale. Celle-ci a cependant expiré le 30 juin 2010.

23 La Cour de justice a indiqué à de nombreuses reprises qu'il découle de l'article 34 TFUE qu'un État membre ne saurait bloquer l'importation parallèle d'un médicament en imposant à l'importateur l'obligation de respecter les mêmes exigences que celles qui s'appliquent aux entreprises qui demandent pour la première fois une autorisation de mise sur le marché pour un médicament.

24 La Cour a en outre décidé que l'existence de l'autorisation d'importation parallèle est fondamentalement indépendante du maintien de l'autorisation de référence nationale. Une réglementation nationale en vertu de laquelle l'expiration de l'autorisation pour un médicament de référence sur demande de son titulaire conduit automatiquement à ce que l'autorisation d'importation parallèle cesse automatiquement d'être valide est incompatible avec le principe de la libre circulation des marchandises (arrêts du 10 septembre 2002, Ferring, C-172/00, EU:C:2002:474, du 8 mai 2003, Paranova Läkemedel e.a., C-15/01, EU:C:2003:256, point 46). Sont visés avant tout le cas de la renonciation à l'autorisation de référence ou le cas ici pertinent de son expiration du fait de l'écoulement du temps. Il n'en va cependant ainsi que lorsque l'importation du médicament autorisé en parallèle ne porte pas atteinte à la protection effective de la vie et de la santé des personnes au sens de l'article 36 TFUE (en dernier lieu pour le cas de l'importation parallèle d'un générique : arrêt du 3 juillet 2019, Delfarma, C-387/18, EU:C:2019:556). **[Or. 10]**

25 La juridiction de renvoi ne voit actuellement aucun indice suffisant d'un risque pour la protection effective de la vie et de la santé des personnes au sens de l'article 36 TFUE. La partie défenderesse a signalé que le schéma posologique pour les gouttes contiendrait des prescriptions qui ne pourraient pas être respectées avec des comprimés. Elle a par ailleurs souligné que les importateurs parallèles ne sont pas soumis à l'obligation de présenter des rapports de sécurité réguliers (PSUR) et que les gouttes autorisées en Allemagne se distinguent dans la concentration de la substance active des gouttes autorisées en Italie.

26 Dans ce contexte se pose la question des possibilités et des conditions d'une modification d'une autorisation d'importation parallèle après l'expiration de

l'autorisation de référence nationale. Selon la juridiction de renvoi, de telles modifications ne sont pas d'emblée exclues et doivent être appréciées d'après les mêmes critères que ceux s'appliquant à l'octroi d'une autorisation d'importation parallèle. Elles devraient être refusées lorsque l'un des motifs de refus cités à l'article 26 de la directive 2001/83/CE se présente. Dans la mesure où il n'y a cependant pas d'autorisation de référence nationale, on peut se demander d'après quels critères une modification postérieure par l'importateur parallèle peut être justifiée.

27 La requérante, dans la présente affaire, justifie la modification des données relatives au dosage pour les comprimés importés par une reprise partielle des indications relatives aux gouttes toujours autorisées en Allemagne et une comparaison avec les textes relatifs aux comprimés autorisés en Italie. Cette approche est rejetée par la défenderesse dans la mesure où elle est contraire au concept réglementaire de l'importation parallèle.

28 L'autorité d'agrément applique à cette occasion à la modification de l'autorisation d'importation parallèle la disposition nationale de l'article 29, paragraphe 2a, AMG. Celle-ci dispose ce qui suit :

« Une modification

1. des indications au titre des articles 10, 11 et 11a relatives au dosage, au type ou à la durée de l'utilisation, des indications thérapeutiques, dans la mesure où il ne s'agit pas de l'ajout ou de la modification d'une indication relevant d'un autre **[Or. 11]** champ thérapeutique, une restriction des contre-indications, effets secondaires ou interactions avec d'autres médicaments,
2. des substances actives, à l'exception des substances actives entrant dans la composition du médicament,
3. dans une forme pharmaceutique comparable à celle autorisée,
- 3a. **[OMISSIS]**
4. en combinaison avec des modifications substantielles du processus de production, de la forme pharmaceutique, de la spécification ou du profil d'impureté de la substance active ou du médicament qui peuvent avoir une incidence significative sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, **[OMISSIS]**
5. de la taille du conditionnement et
6. **[OMISSIS]**,

ne peut être effectuée que lorsque l'autorité supérieure fédérale a donné son accord. [OMISSIS] L'accord doit être considéré comme ayant été fourni lorsque la modification n'a pas été contestée dans un délai de trois mois ».

29 Aux termes de l'article 11, paragraphe 1, point 4, AMG :

« Les médicaments produits finis qui sont des médicaments au sens de l'article 2, paragraphe 1 ou paragraphe 2, point 1, et qui ne sont pas soustraits [OMISSIS] à l'obligation d'autorisation ne peuvent être mis sur le marché dans le champ d'application de la présente loi qu'avec une notice portant l'intitulé « Instruction d'utilisation » et qui doit inclure les indications suivantes dans l'ordre suivant, de manière compréhensible en langue allemande, en caractères aisément lisibles et en conformité avec les indications au titre de l'article 11a. : **[Or. 12]**

4. les instructions nécessaires pour une utilisation correcte et portant sur
 - a) le dosage,
 - b) le mode d'utilisation,
 - c) la fréquence de l'administration, si nécessaire avec indication du moment exact lorsque le médicament peut ou doit être administré, ainsi que, si nécessaire et selon le type de médicament,
 - d) la durée du traitement, si celui-ci doit être fixé,
 - e) les indications pour le cas d'un surdosage, de l'omission de prise du médicament ou des indications quant au risque de conséquences indésirées d'un arrêt de la prise du médicament,
 - f) la recommandation expresse de consulter le médecin ou le pharmacien en cas de questions quant à l'utilisation ;

[...] »

30 L'article 11a paragraphe 1, première phrase, deuxième phrase, point 4, sous b), AMG dispose ce qui suit :

« L'entrepreneur pharmaceutique est tenu de fournir sur demande, aux médecins, dentistes, vétérinaires, pharmaciens [OMISSIS], pour les médicaments produits finis soumis à une obligation d'autorisation obligatoire ou qui sont exemptés d'autorisation [OMISSIS], une notice pour les milieux spécialisés (informations techniques). Celle-ci doit porter l'intitulé "Informations techniques" et contenir les indications suivantes en caractères aisément lisibles conformément au résumé des caractéristiques du médicament autorisé dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché et dans l'ordre suivant :

[...]

4. les données cliniques

[...]

b) le dosage et le mode d'utilisation chez les adultes ainsi que chez les enfants si le médicament est destiné à être utilisés par ces derniers, **[Or. 13]**

[...] »

31 Si l'autorité souhaite ne pas donner son accord pour une notification de modification, elle doit exposer et démontrer les motifs de refus. [OMISSIS].

32 Les critères de la décision sont à cet égard les motifs de refus d'une autorisation énumérés à l'article 25, paragraphe 2, première phrase, AMG. Les points 1 et 2 de cette disposition sont libellés comme suit :

« L'autorité supérieure fédérale compétente peut refuser l'autorisation lorsque

1. les documents présentés, y compris les documents qui doivent être présentés sur le fondement d'un règlement de la Communauté européenne ou de l'Union européenne, sont incomplets,
2. le médicament n'a pas été suffisamment contrôlé d'après l'état confirmé des connaissances scientifiques ou si les autres preuves d'ordre scientifique au titre de l'article 22, paragraphe 3, ne correspondent pas à l'état confirmé des connaissances scientifiques,
3. [...] ».

33 Les questions qui ressortent du dispositif de l'ordonnance et qui sont décisives pour la solution du présent litige ne trouvent pas de réponse suffisamment sûre découlant de la jurisprudence de la Cour et de l'interprétation des articles 34 et 36 TFUE en tenant compte de la directive 2001/83/CE et elles doivent donc être soumises à la Cour pour une décision préjudicielle.

[OMISSIS]