

CONSEIL D'ETAT, SECTION DU CONTENTIEUX ADMINISTRATIF.

A R R E T

n° 226.548 du 26 février 2014

G./A.203.681 /VI-19.495

En cause : **la société en commandite simple BOEHRINGER
INGELHEIM,**

ayant élu domicile chez
Mes Catherine LONGEVAL, Peter L'ECLUSE et
Joris BECKERS, avocats,
avenue Louise, n° 165,
1050 Bruxelles,

contre :

1. l'Etat belge, représenté par la Vice-Première Ministre
et Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,
chargée de Beliris et des Institutions culturelles fédérales,
**2. l'Agence fédérale des médicaments et des produits de
santé**, en abrégé A.F.M.P.S.,

ayant élu domicile chez
Mes Pierre LEGROS et
Jérôme SOHIER, avocats,
rue Emile De Mot, n° 19,
1000 Bruxelles.

LE CONSEIL D'ETAT, VI^e CHAMBRE,

I. OBJET DE LA REQUETE

Par une requête introduite le 17 février 2012, la société en commandite simple BOEHRINGER INGELHEIM poursuit l'annulation de la "décision de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de la Santé («AFMPS») du 21 décembre 2011 [...] visant à modifier l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain contre la toux et le rhume de la Requérante, plus précisément DEXA-RHINOSPRAY – spray nasal (AMM n° BE180354)".

II. PROCEDURE DEVANT LE CONSEIL D'ETAT

La deuxième partie adverse a déposé un mémoire en réponse et son dossier administratif.

La partie requérante a régulièrement déposé un mémoire en réplique et un mémoire ampliatif.

M. l'Auditeur au Conseil d'Etat, Denis DELVAX, a rédigé un rapport.

Le rapport a été notifié aux parties. La deuxième partie adverse a déposé un dernier mémoire.

Une ordonnance du 22 novembre 2013, notifiée aux parties, fixe l'affaire à l'audience du 18 décembre 2013.

M. le Conseiller d'Etat, Paul LEWALLE, a exposé son rapport.

Me Manuel DE KEUKELAERE, loco Mes Pierre LEGROS et Jérôme SOHIER, avocat, comparaisant pour la deuxième partie adverse, a présenté ses observations.

M^{me} l'Auditeur au Conseil d'Etat, Elisabeth WILLEMART, a été entendue en son avis conforme.

Il est fait application du titre VI, chapitre II, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973.

III. EXPOSE DES FAITS

III.1. La requérante est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité DEXA-RHINOSPRAY - spray nasal, à base de tramazoline, dont l'objectif et essentiellement de traiter les affections nasales.

III.2. Se fondant sur diverses études publiées au cours des années 2007 à 2010, la commission pour les médicaments à usage humain instituée auprès de la deuxième partie adverse a rendu, le 18 juin 2010, un avis fondé sur le réexamen des données relatives à la balance bénéfice/risque des médicaments en vente libre contre la toux et le rhume chez l'enfant de moins de douze ans et concluant qu'il conviendrait d'apporter des modifications aux autorisations de mise sur le marché de ces médicaments.

III.3. Le 28 mars 2011, l'administrateur général de la deuxième partie adverse a adressé à la requérante un courrier l'informant de son intention de modifier

notamment l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique précitée.

III.4. Le 22 avril 2011, la requérante a adressé à la deuxième partie adverse un courrier dans lequel elle indique que, le Dexta-Rhinospray étant un médicament soumis à prescription, il ne serait pas concerné par les recommandations de la Commission, que l'indication de ce médicament est différente du cadre des recommandations de la Commission, que le dossier concernant une révision du RCP est actuellement en cours d'évaluation, et qu'elle apportera toute précision qui serait souhaitée.

III.5. Le 17 juin 2011, la commission pour les médicaments à usage humain a émis un nouvel avis sur la balance bénéfice/risque des médicaments contre la toux et le rhume chez l'enfant.

Cet avis se présente comme suit :

- " - Il n'existe pas de forte évidence concernant l'efficacité des médicaments «cold and cough». Vu que certains rapports d'effets délétères ont été notifiés avec ces médicaments, les risques des médicaments «cough and cold» l'emportent sur les bénéfices chez les enfants en bas âge.
 - Le risque toxique est moins important dans le groupe d'âge de 6 à 12 ans que chez les enfants de moins de 6 ans. Les cas rapportés au Centre belge de pharmacovigilance, au Centre Antipoisons et dans la littérature concernent dans la plupart des cas des enfants de moins de 6 ans. Le risque de dépression respiratoire est plus important chez les nourrissons et les enfants en bas âge.
 - Chez les enfants de plus de 6 ans, le nombre d'infections respiratoires est moindre. La demande d'antitussifs se pose donc moins pour ces enfants.
 - Il est cependant vrai que tous les enfants ayant une toux répétée ou chronique doivent subir un examen clinique complet avec éventuellement une radiographie du thorax, des tests allergiques, un examen ORL, une recherche d'un reflux gastro-œsophagien, une élimination du tabagisme parental,... quel que soit leur âge. Ensuite, l'utilisation d'antitussifs doit être très limitée dans le temps et l'attention du pharmacien doit être attirée en cas de fièvre, de bronchospasmes (dyspnée), d'affections allergiques ou d'affections gastro-intestinales. Il faut indiquer dans les notices des médicaments concernés qu'un diagnostic du médecin est nécessaire dans ces cas.
 - Les médicaments suivants doivent être contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans:
 - antitussifs : dextrométhorphan, pentoxyvérine, lévodropropizine, clopéragine, noscapine, codéine et ses dérivés (pholcodine, dihydrocodéine, éthylmorphine et thébacone);
 - expectorants : guaifénésine.
 - La codéine et ses dérivés (éthylmorphine, dihydrocodéine, pholcodine, thébacone) doivent en outre être mis sur prescription, également pour les adultes, vu le risque de dépression respiratoire grave avec les «ultrarapid 2D6 metabolizers», et le fait que le génotype de ces patients n'est pas connu et est imprévisible (A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use, European Commission, Rev. Jan 2006); ceci est déjà le cas dans plusieurs autres pays européens.

- Les conditionnements (formes liquides) doivent être sécurisés pour les enfants afin de limiter le risque de surdosage accidentel et l'étiquetage devrait être plus clair (indiquer la contre-indication sur le conditionnement).
 - Les préparations composées ne peuvent pas rester disponibles (par ex. un antitussif + un expectorant, les médicaments composés contre la toux et le rhume qui contiennent un antihistaminique). Elles n'ont pas de base rationnelle et/ou les objectifs des ingrédients sont antagonistes. Il faut donner la possibilité aux firmes de passer à des préparations simples; le nom de la spécialité doit toutefois être modifié.
 - Pour les décongestionnants topiques nasaux phényléphrine, éphédrine et naphthylimidazoline (naphazoline et tramazoline), la limite d'âge devrait être augmentée de 7 à 12 ans.
 - Pour la phényléphrine et l'éphédrine en raison des notifications d'effets indésirables graves chez les enfants (agitation, tachycardie, arythmies cardiaques, hypertension).
 - Pour la naphazoline et la tramazoline en raison de l'indice thérapeutique très étroit, de la faible dose toxique chez les enfants (0,05 mg/kg) et des conséquences graves d'une éventuelle prise orale accidentelle (hospitalisation). Dans quelques autres états membres européens, l'utilisation pédiatrique de décongestionnants nasaux est déjà contre-indiquée.
 - Les décongestionnants nasaux topiques oxymétazoline et xylométazoline peuvent continuer à exister comme c'est actuellement le cas. Il existe en effet des formes pédiatriques (0-2 ans, 2-6 ans) pour l'oxymétazoline et la xylométazoline en Belgique et aucun problème de sécurité n'a été constaté (données du Centre Antipoisons et de la Vigilance). La recommandation visant à utiliser en premier lieu des solutions salines doit néanmoins être renforcée, ainsi que la recommandation concernant l'utilisation de courte durée de décongestionnants topiques nasaux (maximum 5 jours). Ces avertissements doivent également être accentués sur les conditionnements.
- Les propositions relatives aux antitussifs sont conformes aux recommandations du groupe anglais BTS (Shields, Bush et al. Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax 2008; 63 (Suppl III):iii1-iii15.
- L'avis de contre-indiquer les antitussifs chez les enfants de moins de 6 ans est confirmé par un Professeur de pneumologie pédiatrique".

III.6. Le 21 juin 2011, l'administrateur général de la deuxième partie adverse a informé la requérante de sa décision de retirer la décision contenue dans la lettre du 28 mars 2011 en raison de l'indication erronée, dans la version néerlandophone de ce courrier, d'une décision de modification de l'autorisation de mise sur le marché et non d'une intention de modifier ladite autorisation telle que prévue par l'article 121 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

III.7. Le 6 septembre 2011, l'administrateur général de la deuxième partie adverse a adressé à la requérante un courrier rédigé notamment en ces termes :

" Objet : [...]
 ID 13996 DEXA-RHINOSPRAY (NOUV. FORMULE) SUSP. PR. PULV.
 NASALE MICRO DOSEUR BE180354
 [...]

Madame, Monsieur,

La Commission pour les médicaments à usage humain (ci-après dénommée «la Commission») a, en sa séance du 17 juin 2011, revu les données relatives à la balance bénéfice/risque des médicaments contre la toux et le rhume chez les enfants de moins de 12 ans.

Les médicaments suivants ont été revus :

- antitussifs : dextrométhorphan, pentoxyvérine, lévdropropizine, clopéastine, noscapine, codéine et ses dérivés (pholcodine, dihydrocodéine, éthylmorphine et thébacone);
- expectorants : guaifénésine;
- vasoconstricteurs à usage local (déongestionnants) : phényléphrine, éphédrine, naphazoline, tramazoline, oxymétazoline et xylométazoline.

Vous êtes titulaire de 1' (des) Autorisation(s) de Mise sur le Marché (AMM(s)) d'un (de plusieurs) médicament(s) contenant un (ou plusieurs) de ces principes actifs.

La Commission a formulé l'avis suivant :

- Les médicaments suivants doivent être contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans :

- antitussifs : dextrométhorphan, pentoxyvérine, lévdropropizine, clopéastine, noscapine, codéine et ses dérivés (pholcodine, dihydrocodéine, éthylmorphine et thébacone);
- expectorants : guaifénésine.

• La codéine et ses dérivés (éthylmorphine, dihydrocodéine, pholcodine, thébacone) doivent en outre être mis sur prescription, également pour les adultes, vu le risque de dépression respiratoire grave avec les «ultrarapid 2D6 metabolizers», et le fait que le génotype de ces patients n'est pas connu et est imprévisible (A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use, European Commission, Rev. Jan 2006); ceci est déjà le cas dans plusieurs autres pays européens.

- Les conditionnements (formes liquides) doivent être sécurisés pour les enfants afin de limiter le risque de surdosage accidentel et l'étiquetage devrait être plus clair (indiquer la contre-indication sur le conditionnement).

- Les préparations composées ne peuvent pas rester disponibles (par ex. un antitussif + un expectorant, les médicaments composés contre la toux et le rhume qui contiennent un antihistaminique). Elles n'ont pas de base rationnelle et/ou les objectifs des ingrédients sont antagonistes. Il faut donner la possibilité aux firmes de passer à des préparations simples; le nom de la spécialité doit toutefois être modifié.

- Pour les déongestionnants topiques nasaux phényléphrine, éphédrine et naphthylimidazoline (naphazoline et tramazoline), la limite d'âge devrait être augmentée de 7 à 12 ans.

- Pour la phényléphrine et l'éphédrine en raison des notifications d'effets indésirables graves chez les enfants (agitation, tachycardie, arythmies cardiaques, hypertension).

- Pour la naphazoline et la tramazoline en raison de l'indice thérapeutique très étroit, de la faible dose toxique chez les enfants (0,05 mg/kg) et des conséquences graves d'une éventuelle prise orale accidentelle (hospitalisation). Dans quelques autres états membres européens, l'utilisation pédiatrique de déongestionnants nasaux est déjà contre-indiquée.

- Les déongestionnants nasaux topiques oxymétazoline et xylométazoline peuvent continuer à exister comme c'est actuellement le cas. Il existe en effet des formes pédiatriques (0-2 ans, 2-6 ans) pour l'oxymétazoline et la xylométazoline en Belgique et aucun problème de sécurité n'a été constaté (données du Centre Antipoisons et de la Vigilance). La recommandation visant à utiliser en premier lieu des solutions salines doit néanmoins être renforcée, ainsi que la recommandation concernant l'utilisation de courte durée de déongestionnants topiques nasaux (maximum 5 jours). Ces avertissements doivent également être accentués sur les conditionnements.

Vous trouverez ci-joint le procès-verbal de la séance du 17 juin 2011 de la Commission à ce sujet, ainsi que les différentes références scientifiques consultées, sur lesquelles la Commission s'est basée.

J'ai pris connaissance de l'avis précité de la Commission et, sur base de cet avis, j'ai l'intention, en application de l'article 8bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, de modifier votre (vos) AMM(s) conformément à l'avis de la Commission.

Par ailleurs, cette éventuelle modification de votre (vos) AMM(s) serait, pour le (les) médicament(s) concerné(s), accompagnée d'un programme de gestion des risques auquel l'AMM (les AMMs) serai(en)t soumise(s), en application de l'article 6, § 1bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Ce programme de gestion des risques consisterait en des mesures de minimisation des risques chez les enfants entre 6 et 12 ans. Le contenu du matériel qui serait à développer dans le cadre de ces mesures de minimisation des risques serait déterminé par l'AFMPS; le titulaire de l' (des) AMM(s) serait responsable de la mise en œuvre.

Conformément à l'article 121 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire, vous disposez d'un délai d'un mois à dater de la réception de la présente pour me soumettre un mémoire contenant les arguments que vous pourriez faire valoir ou pour introduire une demande de pouvoir être entendu.

A défaut de réponse écrite de votre part dans le délai précité, l'intention de modifier votre (vos) AMM(s) prendra la forme d'une décision définitive, contre laquelle vous pourriez, conformément à l'article 19 des lois coordonnées sur le Conseil d'État, introduire un recours devant le Conseil d'État dans un délai de 60 jours à dater du jour où il y aura une décision définitive.[...]"

III.8. Le 3 octobre 2011, la requérante adresse à la deuxième partie adverse un courrier dans lequel elle indique que, le Dexa-Rhinospay étant un médicament soumis à prescription, il ne serait pas concerné par les recommandations de la Commission, que l'indication de ce médicament est différente du cadre des recommandations de la Commission, que le dossier concernant une révision du RCP est actuellement en cours d'évaluation, qu'elle n'est pas concernée par le programme de gestion des risques consistant en des mesures de minimisation des risques chez les enfants entre 6 et 12 ans puisque notamment ni le Rhinospay ni le Rhinospay + Eucalyptus ne sont indiqués chez les enfants de moins de 12 ans et qu'elle apportera toute précision qui serait souhaitée.

III.9. Le 16 novembre 2011, les services de la deuxième partie adverse ont établi une synthèse et évalué les réponses données notamment par la requérante.

III.10. Le 18 novembre 2011, la commission pour les médicaments à usage humain a formulé son avis sur les modifications qu'il était envisagé d'apporter aux autorisations de mise sur le marché.

III.11. Le 21 décembre 2011, l'administrateur général de la deuxième partie adverse adopté une décision identique à l'égard de l'autorisation de mise sur le marché du DEXA-RHINOSPRAY – Spray nasal.

Cette décision, qui constitue l'acte attaqué, est rédigée en ces termes :

- " Objet : Décision de modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain contre la toux et le rhume
Médicament concerné : DEXA-RHINOSPRAY – Spray nasal – AMM n°BE180354
Substances actives : tramazoline et dexaméthasone
Madame, Monsieur,
Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, en particulier l'article 8bis;
Vu l'avis de la Commission des médicaments à usage humain du 17 juin 2011;
Vu la lettre de l'administrateur général de l'AFMPS du 6 septembre 2011;
Vu votre mémoire du 4 octobre 2011;
Vu l'avis de la Commission des médicaments à usage humain du 18 novembre 2011;

Considérant en particulier les éléments suivants :

- En application de l'article 8 bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, une autorisation de mise sur le marché (ci-après «AMM») d'un médicament peut être modifiée notamment pour l'un des motifs de protection de la santé publique suivants :

- le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi,
- l'effet thérapeutique du médicament fait défaut,
- le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi.

- En ce qui concerne les médicaments contenant un décongestionnant topique nasal (phényléphrine, éphédrine, naphazoline, tramazoline, oxymétazoline et xylométazoline), il convient de prendre les mesures suivantes, en application de l'article 8bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments :

- En ce qui concerne les décongestionnants contenant de la phényléphrine, de l'éphédrine, de la naphazoline ou de la tramazoline, il est nécessaire qu'ils soient contre-indiqués chez les enfants de moins de 7 ans et que les résumés des caractéristiques du produit, les notices et les emballages de ces médicaments soient modifiés en conséquence, notamment par l'ajout d'une contre-indication, en ce que le rapport bénéfice/risque est défavorable pour les motifs suivants :

- pour la phényléphrine, des notifications d'effets indésirables graves ont montré des cas d'agitation, de tremblements, de convulsions, de tachycardie, d'arythmies cardiaques et d'hypertension;

- quant à l'éphédrine, sa marge thérapeutique est étroite. Le «British National Formulary for Children» ne recommande son utilisation que chez les enfants de 6 ans et plus, pour une courte durée et en cas de non réponse à un traitement par une solution nasale saline. L'ingestion per os d'une dose correspondant à deux fois la dose thérapeutique, qui est de 2 à 3 mg/kg/jour, peut provoquer une hypertension; de plus l'éphédrine est résorbée de façon systémique, même après son administration intranasale;

- la naphazoline et la tramazoline ont une marge thérapeutique très étroite et la dose toxique pour l'enfant est faible (autour de 0,05 mg/kg); les symptômes en cas d'administration à des enfants ou d'ingestion par un enfant peuvent être graves et durent longtemps (de l'ordre de 24 heures) : pâleur, hypothermie, hypotension ou hypertension, bradycardie ou tachycardie, somnolence, apnées, coma; dans la

plupart des cas, les conséquences d'une éventuelle prise orale accidentelle sont graves (hospitalisation).

- Pour les décongestionnants topiques nasaux contenant de l'oxymétazoline ou de la xylométazoline, aucun problème de sécurité n'a été constaté avec les formes pédiatriques (0-2 ans et 2-6 ans) existant sur le marché (données du Centre Antipoisons et de la Division Vigilance de l'AFMPS). Aucune limite d'âge ne doit donc être prévue; cependant seules des formulations spécifiques pour ces âges (0 à 2 ans et 2 à 6 ans) peuvent être utilisées chez les enfants en-dessous de 6 ans.

- Pour tous les décongestionnants topiques nasaux (phényléphrine, éphédrine, naphazoline, tramazoline, oxymétazoline et xylométazoline), il convient que les résumés des caractéristiques du produit, les notices et le cas échéant, les emballages de ces médicaments contiennent les recommandations suivantes :

- une recommandation selon laquelle il faut utiliser en première ligne des solutions salines, avant de suivre tout traitement avec le médicament décongestionnant;

- une recommandation selon laquelle l'utilisation du médicament doit être de courte durée (maximum 5 jours);
et ce pour les raisons suivantes :

- l'irrigation nasale est la base du traitement de l'obstruction nasale;

- ces médicaments ne peuvent être utilisés que pendant maximum 5 jours consécutifs étant donné qu'il s'agit d'un traitement symptomatique et qu'il présente un risque de tachyphylaxie et d'effet rebond suite à une utilisation prolongée.

Les textes standards suivants doivent être ajoutés :

Dans le RCP :

Section 4.1. En traitement de première ligne, il est recommandé de rincer le nez avec une solution saline.

Ce médicament peut être utilisé en traitement de deuxième ligne.

Section 4.2. Ce médicament peut être utilisé pendant maximum 5 jours consécutifs.

Section 4.4. En traitement de première ligne, il est recommandé de rincer le nez avec une solution saline.

Ce médicament peut être utilisé en traitement de deuxième ligne, pendant maximum 5 jours consécutifs.

Dans la notice :

Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé ?

En traitement de première ligne, il est recommandé de rincer le nez avec une solution saline.

Ce médicament peut être utilisé en traitement de deuxième ligne.

Comment prendre X ?

Ce médicament ne peut être utilisé que maximum 5 jours consécutifs.

Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

En traitement de première ligne, il est recommandé de rincer le nez avec une solution saline.

Ce médicament peut être utilisé en traitement de deuxième ligne, pendant maximum 5 jours consécutifs.

Sur l'emballage :

A utiliser maximum 5 jours consécutifs.

- Pour les médicaments contre la toux et le rhume présentés sous forme liquide (sirop / gouttes / spray nasal), il convient que le conditionnement primaire soit sécurisé par un bouchon de sécurité, afin d'éviter l'ingestion accidentelle et un éventuel surdosage concomitant chez les enfants.

- Modifier l'AMM des médicaments concernés afin de prendre en compte la contre-indication en dessous de l'âge de 7 ans est proportionné par rapport à l'objectif de protection de la santé publique, en particulier des enfants, aux motifs que :

- cette mesure est la moins contraignante pour les firmes pharmaceutiques;
- un retrait des médicaments contre la toux et le rhume du marché n'est pas souhaitable :

- vu que ces médicaments doivent rester disponibles sur le marché pour les adultes et les enfants âgés de plus de 7 ans;
 - vu le fait que rendre ces médicaments moins accessibles peut conduire à l'emploi d'autres traitements moins désirables.

- En ce qui concerne la mise en place d'un programme de gestion de risques comme condition de l'AMM/des AMM concernées, tel que je l'annonçais dans ma lettre du 6 septembre 2011, il convient de ne plus l'imposer, mais plutôt que l'AFMPS prenne elle-même des initiatives en matière d'information concernant le bon usage et les risques liés à l'utilisation des médicaments contre la toux et le rhume.

Considérant que le médicament concerné est un décongestionnant topique nasal à base de tramazoline, sous forme liquide (spray),

J'ai décidé que l'AMM du médicament concerné doit faire l'objet des modifications suivantes :

- une contre-indication en dessous de 7 ans doit être ajoutée dans le résumé des caractéristiques du produit, dans notice et sur l'emballage extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire (modification de type IB);

- le texte standard relatif à l'utilisation des solutions salines avant tout traitement avec le médicament concerné doit figurer dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice (modification de type IB);

- le texte standard relatif à l'utilisation de courte durée du médicament concerné (maximum 5 jours) doit figurer dans le résumé des caractéristiques du produit, dans la notice et sur l'emballage extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire (modification de type IB);

- le conditionnement primaire doit comporter un bouchon de sécurité (modification de type IB).

Ces dossiers doivent être soumis avec comme titre standard «Mise en œuvre de la modification des AMM des médicaments à usage humain contre la toux et le rhume» : nom du (des) médicament(s) concerné(s) pour le(s)quel(s) la firme est titulaire de l'AMM.

La modification relative à la contre-indication doit être introduite auprès de la DG Post de l'AFMPS pour le 16 mai 2012.

Les modifications relatives à l'inclusion des recommandations relatives à l'utilisation de solutions salines et de courte durée doivent être introduites auprès de la DG Post de l'AFMPS pour le 1^{er} juillet 2012.

La modification relative à la mise en place d'un bouchon de sécurité doit être introduite auprès de la DG Post de l'AFMPS pour le 1^{er} janvier 2013.

Si vous avez déjà pris des initiatives à l'égard d'une ou de plusieurs mesure(s), il en sera tenu compte lors de l'évaluation du respect de cette décision.

En cas de désaccord avec cette décision, un recours peut être introduit devant le Conseil d'Etat conformément à l'article 19 des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat, sans que ce recours ne suspende la présente décision. Ce recours doit être introduit dans un délai de 60 jours à dater de la réception de cette décision, sous peine d'irrecevabilité, et ce sous forme d'une requête écrite et signée. La requête doit être envoyée au Premier Président du Conseil d'Etat, rue de la Science 33 à 1040 Bruxelles.
[...]"

IV. DESIGNATION DE LA PARTIE ADVERSE

Il a été soutenu que l'Etat belge devait être mis hors de cause, la Ministre des Affaires sociales n'étant aucunement intervenue dans la procédure d'adoption de l'acte attaqué.

L'acte attaqué a été adopté par l'administrateur général de l'Agence fédérale des médicaments et produits de soins conformément à l'article 8bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et à l'article 3 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

Cette Agence dispose, en vertu de l'article 3 de la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, d'une personnalité juridique propre.

Cependant, en l'espèce, l'administrateur général a agi comme délégué de la Ministre sur le fondement de l'article 3 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 précité.

Dans ces conditions, l'Etat belge doit être maintenu à la cause.

V. PREMIER MOYEN

V.1. Arguments des parties

La requérante prend un moyen, le premier de la requête, de la "violation du droit d'être entendu".

Elle soutient qu'elle a, conformément à l'article 121, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, introduit un mémoire développant les arguments qu'elle pouvait faire valoir par rapport aux mesures proposées par la première partie adverse, telles que détaillées dans le courrier du 6 septembre 2011.

Elle affirme que l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé était tenue de respecter le principe de bonne administration consistant dans le droit d'être entendu, que ce droit impliquait qu'elle puisse faire valoir ses arguments par rapport aux faits invoqués et aux mesures envisagées, que les actes attaqués sont fondés sur des motifs scientifiques qui n'étaient pas invoqués dans les courriers du 6 septembre 2011, qu'y sont prévues des mesures nouvelles par rapport à celles visées par ces courriers, que la décision attaquée contient deux nouvelles références scientifiques censées justifier l'augmentation de la contre-indication aux moins de 7 ans pour les décongestionnant à base, entre autres, de tramazoline, ainsi que des nouvelles références scientifiques censées justifier l'insertion de nouvelles recommandations relatives aux solutions salines en traitement de première ligne et à l'utilisation de courte durée du médicament concerné dans le RCP, la notice et sur les emballages, dans les termes suivants :

MESURES PROPOSEES	MESURES DEFINITIVES
Augmenter la contre-indication de < 7 ans à < 12 ans et mentionner la contre-indication sur le conditionnement	Ajouter la contre-indication < 12 ans sur l'emballage extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire
Le recommandation visant à utiliser en premier lieu des solutions salines doit être renforcée et accentuée sur le conditionnement	Mentionner le texte standard relatif à l'utilisation des solutions salines en traitement de première ligne dans le RCP et la notice
Le recommandation concernant l'utilisation de courte durée de décongestionnants topiques nasaux (maximum 5 jours) doit être renforcée et accentuée sur le conditionnement	Mentionner le tecte standard relatif à l'utilisation de courte durée (max.5 jours) dans le RCP, dans la notice et sur l'emballage extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire
Les conditionnements (formes liquides) doivent être sécurisés pour les enfants et l'étiquetage doit être plus clair (indiquer la contre-indication sur le conditionnement)	Le conditionnement primaire doit comporter un bouchon de sécurité

"

Elle fait valoir que, dans son mémoire du 3 octobre, elle n'a pu émettre ses observations sur les mesures finalement imposées par la première partie adverse, que celle-ci n'ignorait cependant pas que l'acte attaqué contenait de nouveaux arguments et de nouvelles mesures par rapport au courrier du 6 septembre 2011, qu'il ressort en effet du courrier électronique adressé le 22 décembre 2001 par un agent de la première partie adverse à l'A.S.B.L. BACHI, qui défend les intérêts des partenaires de l'industrie spécialisée dans la production et la vente en pharmacie des médicaments en vente libre et de produits de santé, que certaines entreprises n'ont pas été en mesure d'introduire un mémoire en réponse à la lettre du 6 septembre 2011, de sorte que celle-ci est devenue définitive à leur égard le 6 octobre 2011 en vertu de l'article 121, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, que l'A.F.M.P.S. leur a néanmoins communiqué, le 21 décembre 2011, son intention de remplacer la décision définitive du 6 septembre par une nouvelle décision contenant les nouvelles mesures, et que ces entreprises ont eu un mois pour faire part de leurs remarques et observations.

La deuxième partie adverse répond que la procédure prévue par l'article 121, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 a été respectée, que le principe "audi alteram partem" n'a pas pu être méconnu puisqu'il existe une procédure spécifique permettant aux parties concernées de faire valoir leurs observations, que le principe général précité ne s'applique qu'aux mesures individuelles et non aux actes réglementaires, que les actes attaqués présentent un caractère réglementaire puisqu'ils sont d'application générale et qu'ils reposent sur des motifs de santé publique, que l'individualisation des courriers tient à ce que des mesures doivent être prises pour permettre à chaque firme de se mettre en conformité par rapport aux modifications apportées aux autorisations de mises sur le marché, que les actes attaqués comprennent une partie générale et en une partie individuelle indiquant les mesures spécifiques à prendre en fonction de chaque médicament et qu'il a déjà jugé que des décisions de retrait d'autorisations de mise sur le marché étaient des actes réglementaires puisqu'elles avaient une portée générale et concernaient la santé publique.

Elle affirme encore que tant la procédure prévue à l'article 121, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 que le principe d'audition préalable ont été respectés, que la requérante a pu faire valoir ses observations dans son courrier du 3 octobre 2011, que l'invocation de nouvelles références scientifiques ne peut s'analyser comme une violation du droit d'être entendu, qu'il s'agit uniquement des "motifs des motifs", que, par le courrier du 6 septembre 2011, elle n'avait pour but que de faire part de ses intentions quant aux mesures à prendre, que ce courrier ne pouvait énoncer l'ensemble des motifs de la décision finale, qu'il avait pour objectif de recueillir les observations et remarques des titulaires des autorisations concernées,

que ce n'était qu'après les avoir analysées qu'elle était en mesure de prendre une décision motivée en pleine connaissance de cause, qu'affirmer que les mesures visées dans l'acte attaqué sont totalement nouvelles par rapport à celles contenues dans le courrier du 6 septembre 2011 ne résiste pas à l'analyse, qu'il s'agit de la mise en application pratique de certaines mesures proposées après avoir pris en compte les observations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché, qu'ainsi, la mesure selon laquelle "la contre-indication en dessous de 7 ans doit être ajoutée sur l'emballage extérieur ou à défaut sur le conditionnement primaire" constitue l'application des propositions d'augmenter la contre-indication de 7 à 12 ans pour ce type de médicaments et "d'indiquer la contre-indication sur le conditionnement", que les mesures imposant la mention d'un texte standard relatif à l'utilisation de solutions salines en traitement de première ligne (dans le R.C.P. et dans la notice) et d'un texte standard relatif à l'utilisation de courte durée du médicament (max. 5 jours) constituent la mise en application des intentions selon lesquelles "La recommandation visant à utiliser en premier lieu des solutions salines doit néanmoins être renforcée, ainsi que la recommandation concernant l'utilisation de courte durée de décongestionnants (max. 5 jours). Ces avertissements doivent également être accentués sur les conditionnements", que la mesure selon laquelle "le conditionnement primaire doit comporter un bouchon de sécurité" constitue la seule option possible en vue de concrétiser l'intention de sécuriser les conditionnements "pour les enfants afin de limiter le risque de surdosage accidentel", que, dans son courrier du 3 octobre 2011, la requérante mentionne à propos du médicament BISOLTUSSIN que la fabrication d'un "bouchon de sécurité" est envisagée, qu'il faut en déduire que l'intention de la partie adverse avait été bien comprise, que l'intention initiale d'imposer un "programme de gestion des risques" n'a, à la suite des observations de plusieurs firmes, pas été retenue dans la décision finale, la partie adverse ayant décidé de prendre "des initiatives en matière d'information concernant le bon usage et les risques liés à l'utilisation des médicaments contre la toux et le rhume".

La partie adverse conclut que les mesures prises ne sont donc pas totalement nouvelles, que ses intentions étaient suffisamment claires pour que la requérante puisse faire valoir utilement ses observations, que la requérante a choisi de réagir de manière succincte et sans demander à être entendue et que le fait que certaines entreprises ont pu faire valoir leurs observations ultérieurement, pour des motifs légitimes, est sans incidence sur la situation de la requérante.

La requérante réplique que les motifs déterminants des actes attaqués n'ont été portés à sa connaissance qu'avec ceux-ci, qu'elle n'a jamais pu faire part de ses observations à l'égard de des nouveaux motifs déterminants, qu'il y a bien des

mesures nouvelles, que l'article 121 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 l'autorisait à être entendue ou à faire valoir ses observations par écrit, que ces nouvelles mesures ne sont pas justifiées, que contrairement à ce que soutient la partie adverse, ses intentions n'étaient pas claires, ce qui ressort à suffisance du courrier électronique adressé à l'A.S.B.L. BACHI le 27 juin 2012, où la première partie adverse a accepté de modifier certains termes de l'acte attaqué et que, contrairement à d'autres entreprises, elle n'a pas pu faire valoir ses observations sur ces mesures.

VI.2. Décision du Conseil d'Etat

L'article 8bis, alinéa 3, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments dispose que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est informé par le ministre ou son délégué de son intention de suspendre, retirer ou modifier celle-ci et qu'il peut, soit à l'initiative du ministre ou de son délégué, soit de sa propre initiative, être entendu par la commission compétente.

Cette disposition a été exécutée par l'article 121, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire, dont les termes sont les suivants :

- " L'intention de suspension, de retrait ou de modification d'une AMM, telle que visée à l'article 8bis de la loi sur les médicaments, est communiquée au titulaire de l'AMM qui dispose d'un délai d'un mois pour soumettre au Ministre ou à son délégué un mémoire contenant les arguments qu'il peut faire valoir ou pour introduire une demande de pouvoir être entendu. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.
Le Ministre ou son délégué prend une décision dans les deux mois du dépôt du mémoire ou après que le titulaire de l'AMM a été entendu, sur avis de la Commission concernée visée à l'article 122, § 1^{er} du Titre X de la présente Partie, et communique sa décision au titulaire de l'AMM.
Le titulaire de l'AMM est tenu de retirer le médicament du marché conformément aux dispositions de l'article 113".

L'obligation d'audition vise à garantir les droits de l'administré. La possibilité lui est offerte de faire valoir ses observations et d'éviter que, le cas échéant, une décision défavorable soit adoptée.

L'intéressé doit être mis en mesure d'assurer la défense de ses intérêts.

Il est nécessaire qu'il ait connaissance du fait que l'autorité envisage de prendre une mesure à son encontre et qu'il soit informé des faits sur lesquels elle entend se fonder.

Dans le courrier du 6 septembre 2011, le délégué de la Ministre a fait savoir à la requérante que la commission des médicaments à usage humain avait revu les données relatives à la balance bénéfice et risque des médicaments contre la toux et le rhume chez l'enfant de moins de douze ans. Il indiquait qu'il entendait modifier son (ses) autorisation(s) de mise sur le marché conformément à l'avis de la commission.

Dès lors, les mesures contenues dans l'acte attaqué à l'égard du DEXA-RHINOSPRAY – spray nasal – A.M.M. n° BE 180354, concernant l'indication sur les résumés des caractéristiques du produit, les notices et le cas échéant les emballages, des recommandations relatives à l'utilisation en première ligne des solutions salines et sur l'utilisation de courte durée, sont des mesures qui n'avaient pas été annoncées, ou à tout le moins qui ne l'avaient pas été de manière adéquate, comme étant des mesures envisagées.

La requérante n'a donc pas pu faire valoir ses observations.

Ces mesures n'ont pas davantage été discutées au cours de l'audition.

L'obligation d'audition a dès lors été méconnue.

Le premier moyen est fondé.

**PAR CES MOTIFS,
D E C I D E :**

Article 1^{er}.

Est annulée la décision prise le 21 décembre 2011 par l'administrateur général de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé modifiant les autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain contre la toux et le rhume, le médicament concerné étant le DEXA-RHINOSPRAY – Spray nasal – A.M.M. n° BE 180354.

Article 2.

Les dépens, liquidés à la somme de 175 euros, sont mis à la charge des parties adverses à concurrence de 87,50 euros chacune.

Ainsi prononcé à Bruxelles, en audience publique de la VI^e chambre, le
vingt-six février deux mille quatorze par :

M ^{me} Odile DAURMONT,	Président de chambre,
MM. Paul LEWALLE,	Conseiller d'Etat,
David DE ROY,	Conseiller d'Etat,
Charles-Henri VAN HOVE,	Greffier assumé.

Le Greffier assumé,

Le Président,

Charles-Henri VAN HOVE.

Odile DAURMONT.