

CONCLUSIONS DE L'AVOCAT GÉNÉRAL

M. JÁN MAZÁK

présentées le 26 mars 2009¹

1. Dans la présente affaire préjudicielle, la High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court) (Royaume-Uni), pose à la Cour deux questions portant sur l'interprétation, respectivement, de l'article 10 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain², ainsi que des conditions d'existence d'une violation caractérisée du droit communautaire afin d'engager la responsabilité d'un État membre.

parmi lesquelles figuraient les directives 65/65/CEE³, 75/318/CEE⁴ et 75/319/CEE⁵.

3. L'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83 dispose:

«Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché [ci-après l'autorisation de mise sur le marché' ou l'AMM'] n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n° 2309/93.»

I — Cadre réglementaire

2. La directive 2001/83 a codifié et réuni dans un texte unique les directives concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments à usage humain,

3 — Directive du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO 1965, 22, p. 369), telle que modifiée par la directive 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993 (JO L 214, p. 22) (ci-après la «directive 65/65»).

4 — Directive du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 1), telle que modifiée par la directive 1999/83/CE de la Commission, du 8 septembre 1999 (JO L 243, p. 9) (ci-après la «directive 75/318»).

5 — Deuxième directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 13), telle que modifiée en dernier lieu par la directive 2000/38/CE de la Commission, du 5 juin 2000 (JO L 139, p. 28) (ci-après la «directive 75/319»).

1 — Langue originale: l'anglais.

2 — Directive du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001 (JO L 311, p. 67), telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004 (JO L 136, p. 34) (ci-après la «directive 2001/83», ou la «directive»).

4. L'article 88 du règlement (CE) n° 726/2004⁶ a abrogé le règlement n° 2309/93 et a déclaré que les références à ce règlement s'entendaient comme faites au règlement n° 726/2004.

- i) résultat des essais:
- pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),

5. L'article 8 de la directive 2001/83, qui correspond en substance à l'article 4 de la directive 65/65, prévoit à son paragraphe 3:

- précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),
- cliniques;

«À la demande [d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament] doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

[...]»

6. L'article 10, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83, prévoit:

[...]

6 — Règlement 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 usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136, p. 1), dont l'article 88 a abrogé le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JO L 214, p. 1).

«1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer

que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté [ci-après la 'période de protection'].

période de protection applicable est celle fixée à l'article 10 de la directive 2001/83, avant sa modification par la directive 2004/27. Dans sa version initiale, l'article 10 disposait que la période de protection devait être au moins de six ans, mais que chaque État membre avait la possibilité d'étendre cette période de protection jusqu'à dix ans.

[...]

8. L'article 28, paragraphe 1, de la directive 2001/83 prévoit:

2. Aux fins du présent article, on entend par:

a) 'médicament de référence', un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément à l'article 8;

«En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans plus d'un État membre, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique dans ces États membres. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* et 11. Les documents joints contiennent une liste des États membres concernés par la demande.

b) 'médicament générique', un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité [...].»

Le demandeur demande à l'un des États membres d'agir en qualité d'État membre de référence' et de préparer un rapport d'évaluation concernant le médicament, conformément aux paragraphes 2 ou 3.»

7. Selon les articles 2 et 3 de la directive 2004/27, lorsque la demande d'autorisation a été introduite avant le 30 octobre 2005, la

9. Selon l'accord sur l'Espace économique européen (ci-après l'«accord EEE»), auquel la

République d'Autriche était partie avant son adhésion à l'Union européenne, les directives 65/65 et 75/319 étaient applicables en Autriche à partir du 1^{er} janvier 1994.

auprès de l'Agence suédoise des médicaments (ci-après la «MPA suédoise»), conformément à l'article 4 de la directive 65/65 (devenu article 8 de la directive 2001/83), une demande complète d'autorisation de mise sur le marché de la galantamine sous la marque «Reminyl», pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (plus précisément, d'une démence de type Alzheimer).

II — Faits, procédure et questions préjudicielles

10. En 1963, les autorités autrichiennes compétentes ont, conformément au droit autrichien applicable à l'époque, autorisé l'entreprise Waldheim à mettre sur le marché le médicament galantamine sous la marque «Nivalin» pour le traitement de la poliomyélite.

11. Bien que l'autorisation du Nivalin ait été modifiée en 1995 pour inclure son utilisation expérimentale dans le traitement de la maladie d'Alzheimer puis, ensuite, pour inclure le «traitement symptomatique» de la maladie d'Alzheimer, le dossier original du Nivalin lui-même n'a jamais fait l'objet d'une mise à jour conformément aux exigences requises par les directives 65/65 et 75/319, applicables en Autriche en vertu de l'accord EEE à partir du 1^{er} janvier 1994. En 2001, Waldheim a retiré le Nivalin du marché.

12. Entre-temps, en 1999, à la suite d'accords de coopération avec Waldheim, Janssen-Cilag AB (ci-après «Janssen-Cilag») a introduit

13. À la suite de l'obtention, le 1^{er} mars 2000, de l'autorisation de mise sur le marché en Suède pour le Reminyl, Janssen-Cilag a également obtenu la reconnaissance mutuelle de son autorisation en Autriche le 22 août 2000. Au Royaume-Uni, l'entreprise Shire Pharmaceuticals Ltd (ci-après «Shire») est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la galantamine depuis le 14 septembre 2000.

14. Le 14 décembre 2005, un distributeur britannique de médicaments, Generics (UK) Ltd (ci-après «Generics»), a introduit, dans le cadre d'une procédure décentralisée en application de l'article 28, paragraphe 1, de la directive 2001/83, une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générique de la galantamine auprès de la Licensing Authority, l'autorité nationale compétente pour octroyer ces autorisations au Royaume-Uni, désigné comme l'État membre de référence. Des demandes simultanées ont été introduites dans dix-sept autres États membres.

15. La demande a été introduite sur la base de l'exception relative aux produits génériques visée à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83. Le Nivalin, objet de l'autorisation autrichienne, a été indiqué comme le médicament de référence autorisé pour une période non inférieure à dix ans dans l'EEE. La demande mentionnait également l'autorisation britannique pour le Reminyl, présenté comme le médicament de référence au Royaume-Uni et comme le produit utilisé pour l'étude de bioéquivalence nécessaire pour démontrer que le produit de Generics était effectivement un générique du Nivalin/Reminyl.

16. La Licensing Authority a rejeté la demande de Generics. Elle a estimé que le Nivalin, couvert par l'autorisation autrichienne, ne pouvait être utilisé en tant que médicament de référence pour une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique au sens de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, car son dossier n'avait pas été mis à jour depuis le 1^{er} janvier 1994 pour satisfaire aux exigences fixées par la réglementation communautaire devenue applicable en Autriche, à la suite de l'entrée en vigueur de l'accord EEE. Quant au Reminyl, la période de protection de dix ans visée à l'article 10 de la directive 2001/83 dans sa version originale n'avait pas encore expiré, de sorte que l'autorisation ne pouvait être accordée sur cette base.

17. Generics a alors introduit un recours contre le refus de la Licensing Authority

auprès de la High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court), qui a saisi la Cour des questions préjudicielles suivantes:

«1) Lorsqu'un médicament ne relevant pas de l'annexe du règlement n° 2309/93 a été mis sur le marché d'un État membre (Autriche) en application d'une procédure d'autorisation nationale de cet État avant l'adhésion de ce dernier à l'Espace économique européen ou à la Communauté européenne et

a) que cet État membre a ensuite adhéré à l'Espace économique européen et puis à la Communauté européenne et que, dans le cadre du respect des conditions de son adhésion, il a transposé dans son droit national les dispositions de la directive 65/65 (aujourd'hui la directive 2001/83) relatives à l'autorisation, aucune disposition transitoire ne s'appliquant à cet égard;

b) que le produit en cause est resté sur le marché de cet État membre quelques années après son adhésion à l'Espace économique européen et à la Communauté européenne;

- c) que, suite à l'adhésion de cet État membre à l'Espace économique européen et à la Communauté européenne, l'autorisation de mise sur le marché pour le produit en cause a été modifiée en ajoutant une nouvelle indication et que la modification a été considérée par les autorités de cet État membre comme étant conforme aux exigences du droit communautaire;
- d) que le dossier du produit en cause n'a pas été mis à jour conformément à la directive 65/65 (aujourd'hui directive 2001/83) après l'adhésion de cet État membre à l'Espace économique européen et à la Communauté européenne; et
- e) qu'un produit contenant le même principe actif a été ensuite autorisé au sens de l'article 6 de la directive 2001/83 et a été mis sur le marché de la Communauté européenne;
- laquelle/lesquelles des conditions ci-dessus est/sont déterminante(s) à cet égard?
- 2) Dans des circonstances où l'autorité compétente d'un État membre de référence rejette à tort une demande d'autorisation de mise sur le marché introduite en application de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 dans le cadre de la procédure décentralisée prévue par cette directive au motif que le médicament mentionné à la première question ci-dessus n'était pas un 'médicament de référence' au sens de l'article 10, paragraphe 1, quelle indication, s'il y en a une, la Cour juge-t-elle utile de fournir quant aux circonstances que la juridiction nationale devrait prendre en considération lorsqu'elle est amenée à déterminer si la violation du droit communautaire est suffisamment caractérisée au sens de la jurisprudence *Brasserie du pêcheur* et *Factortame*[⁷]?»

le médicament doit-il être considéré comme 'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 [...] dans un État membre' au sens de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, et, si tel est le cas,

18. Des observations écrites ont été déposées par Generics, Shire et Janssen-Cilag (les deux parties intervenantes dans la procédure au principal, qui étaient conjointement représentées devant la Cour), par le gouvernement du Royaume-Uni, par le gouvernement de la République de Pologne et par la Commission des Communautés européennes. L'audience s'est tenue le 27 novembre 2008.

7 — Arrêt du 5 mars 1996 (C-46/93 et C-48/93, Rec. p. I-1029).

III — Appréciation

19. Je vais commencer par un résumé des principaux arguments de Generics. Quant aux observations des autres parties, je les évoquerai en général au fil de mon analyse, en tant que de besoin.

20. En ce qui concerne la première question, Generics soutient qu'il est possible qu'un médicament comme le Nivalin doive être considéré comme un «médicament de référence» au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83. Premièrement, Generics affirme que, en vertu de la jurisprudence⁸, l'existence de différences mineures, dans la concentration et/ou dans la forme pharmaceutique, entre un médicament déjà autorisé et un médicament pour lequel une autorisation est demandée en application de la procédure abrégée prévue à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 n'exclut pas que ce premier médicament puisse être considéré comme un «médicament de référence».

21. En outre, Generics considère que la raison d'être de la procédure abrégée est de trouver un équilibre entre deux catégories d'intérêts concurrents, à savoir: i) faciliter l'entrée sur le marché de produits génériques en dispensant

les demandeurs de génériques de l'obligation de procéder aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques (ce qui est lié à la volonté d'éviter la répétition des essais sur l'homme ou sur l'animal à moins que cela ne soit absolument nécessaire⁹); et ii) préserver les intérêts des entreprises innovatrices¹⁰ (en leur octroyant une période d'exclusivité commerciale et des données au cours de laquelle elles peuvent amortir leurs investissements dans le développement du médicament). Selon Generics, la question essentielle est par conséquent de savoir si le produit de référence a été autorisé dans la Communauté pour la période pertinente. Elle fait valoir que, en l'espèce, les distributeurs du Reminyl ont tenté de se servir d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché comme moyen procédural de prolonger la période d'exclusivité de dix ans des données pour le Nivalin¹¹ (et pour le Reminyl qui, selon Generics, est le même produit). Permettre à cette stratégie d'aboutir irait à l'encontre des objectifs de la directive 2001/83 et du traité CE.

22. De surcroît, une telle interprétation de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 n'est ni i) justifiée par la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament pour lequel l'autorisation est demandée, parce que celles-ci doivent être évaluées par l'autorité compétente conformément à d'autres dispositions de la directive, ni ii) justifiée par l'exigence de protéger les intérêts des entreprises innovatrices, étant donné que la jurisprudence précitée a clairement défini les limites de cette protection.

8 — Arrêts du 3 décembre 1998, Generics (UK) e.a. (C-368/96, Rec. p. I-7967); du 29 avril 2004, Novartis Pharmaceuticals (C-106/01, Rec. p. I-4403), et du 9 décembre 2004, Approved Prescription Services (C-36/03, Rec. p. I-11583).

9 — Cela correspondant en substance au dixième considérant de la directive.

10 — Cela correspondant en substance au neuvième considérant de la directive.

11 — Qui est sur le marché depuis 1963.

23. En outre, Generics fait valoir que l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 n'autorise pas la vérification de la compatibilité de la législation nationale ou d'une autorisation donnée avec les exigences de ladite directive. Lorsqu'une législation nationale s'avère être incompatible avec le droit communautaire, il existe d'autres moyens pour remédier à cette situation, à savoir les articles 226 CE et 227 CE.

la directive, tout en veillant à ce que les autorités compétentes aient accès à des données précliniques et cliniques suffisantes pour protéger la santé publique.

A — *Appréciation*

24. La Commission, rejoignant en substance l'argumentation du gouvernement du Royaume-Uni et du gouvernement polonais ainsi que de Shire et de Janssen-Cilag, considère que le point essentiel demeure que le dossier du Nivalin pour son utilisation initiale (traitement de la poliomyélite) n'a pas été mis à jour en application de la directive 65/65 (devenue la directive 2001/83) à la suite de l'adhésion de la République d'Autriche à l'EEE, puis à la Communauté européenne. Par conséquent, ce produit n'a jamais été autorisé en vertu de l'article 6 de la directive, ni de la législation communautaire antérieure. Il s'ensuit qu'il ne peut pas être considéré comme étant un médicament de référence aux fins de l'article 10 de la directive 2001/83.

26. Par sa première question, la juridiction de renvoi cherche à savoir si, dans les circonstances telles que celles de l'affaire au principal, le produit en question (Nivalin) doit être considéré comme un «médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 [...] dans un État membre» (Autriche) au sens de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

25. Selon Shire et Janssen-Cilag, l'article 10, paragraphe 1, n'exige pas simplement qu'un produit ait été commercialisé au sein de l'EEE pendant le nombre d'années exigé. Il vise plutôt à garantir que l'entreprise innovatrice soit en mesure d'obtenir un retour sur l'investissement nécessaire pour produire un ensemble de données correspondant aux exigences imposées par les articles 6 et 8 de

27. Tout d'abord, il convient de relever qu'il ressort de la décision de renvoi et du dossier soumis à la Cour en général que le Nivalin a fait l'objet d'autorisations nationales en Autriche dans les années 1960, mais que celles-ci n'ont pas été renouvelées sur le fondement de la directive 2001/83 ou de la législation communautaire antérieure à la suite de l'adhésion de la République d'Autriche à l'EEE et à la Communauté, et que le dossier du Nivalin n'a jamais été mis à jour pour être conforme à l'acquis communautaire. Par conséquent, les autorisations nationales du Nivalin n'ont jamais été transformées en autorisations conformes à l'article 6 de la directive.

28. Il ressort de la lecture des articles 6, paragraphe 1, 8, paragraphe 1, et 10, paragraphe 2, sous a), de la directive (ci-après les «dispositions en cause») que, pour être un «médicament de référence», un produit doit être autorisé au sens de l'article 6, conformément aux conditions prévues à l'article 8. En même temps, il est clair que ces articles ne peuvent pas être interprétés d'une manière permettant une forme continue d'autorisation d'un médicament de référence qui ne satisfait pas à l'article 6 et ne répondrait pas aux conditions de l'article 8, en particulier à l'exigence de la communication d'un dossier de renseignements et de documents complet.

29. En d'autres termes, ce qui est exigé est une autorisation d'un médicament de référence délivrée exclusivement conformément aux dispositions du droit communautaire¹².

30. Bien entendu, il conviendrait d'interpréter l'article 10, paragraphe 1, et en particulier la phrase «autorisé au sens de l'article 6», de telle manière qu'il soit indifférent qu'un produit ait été autorisé au sens de la directive 2001/83 proprement dite ou au sens de la législation communautaire antérieure.

12 — C'est la raison pour laquelle Generics ne peut pas s'appuyer sur la jurisprudence citée au point 20 ci-dessus. En effet, dans ces affaires, le médicament de référence avait été autorisé en bonne et due forme conformément aux dispositions du droit communautaire en vigueur, ce qui n'est pas le cas en l'espèce.

31. En outre, ni les dispositions en cause, ni la directive dans son ensemble, ni aucune autre disposition du droit communautaire ne prévoient de dérogation qui justifierait de suivre la procédure de l'article 6, paragraphe 1, de la directive de manière seulement partielle ou qui permettrait des procédures alternatives, par exemple en application d'autres dispositions communautaires ou de dispositions du droit national.

32. Par conséquent, il est nécessaire de souligner qu'il ne ressort ni des observations de Generics ni du dossier soumis à la Cour que le Nivalin ait été autorisé conformément à l'article 6, paragraphe 1, de la directive ou au sens de la législation communautaire antérieure.

33. Il est indifférent, à cet égard, que le Nivalin ait été autorisé dans un État membre (l'Autriche) conformément à ses procédures d'autorisation nationales¹³ avant son adhésion à l'EEE ou à la Communauté. En effet, il n'existe pas de disposition communautaire reconnaissant à une telle autorisation le même statut qu'à une autorisation délivrée en application des dispositions communautaires.

34. Il est également sans importance, à cet égard, que le Nivalin ait été utilisé dans cet

13 — Qui ne correspondaient pas aux dispositions communautaires.

État membre avant son adhésion à l'EEE et à la Communauté et/ou qu'il ait continué d'être commercialisé dans cet État membre quelques années après l'adhésion¹⁴. En effet, les dispositions pertinentes du droit communautaire ne permettent pas de considérer que ces circonstances pourraient avoir pour effet de remplacer une autorisation accordée en application de l'article 6 de la directive ou de la législation communautaire antérieure.

35. Je considère que cette interprétation des dispositions en cause découle du deuxième considérant de la directive 2001/83, qui correspond au premier considérant de la directive 65/65 et énonce que toute «réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique».

36. Par conséquent, un médicament ne peut être «autorisé selon les dispositions communautaires en vigueur», en particulier l'article 8 de la directive, que si cela est appuyé par un dossier complet établissant entre autres que

14 — Même si l'État membre, au titre des conditions d'adhésion, a transposé dans son droit national les dispositions de la directive 65/65 (devenue la directive 2001/83) en matière d'autorisation, sans qu'aucune disposition transitoire ne s'applique à cet égard.

tous les tests exigés ont été réalisés¹⁵, ce qui ne paraît pas être le cas en l'espèce.

37. Cette interprétation des dispositions en cause est également confirmée par les lignes directrices publiées par la Commission dans «La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume II: Avis aux demandeurs d'AMM de médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne», habituellement désignées sous le nom d'«avis aux demandeurs»¹⁶. Je pense, à l'instar de l'avocat général Jacobs, que, si l'avis aux demandeurs est dépourvu de valeur juridique en ce sens qu'il n'est pas lui-même juridiquement contraignant, il y a lieu de lui accorder une certaine importance dans le cadre de l'interprétation de la directive¹⁷. La Cour a tenu compte de l'avis aux demandeurs, dans

15 — À cet égard, je rejoins les conclusions de l'avocat général La Pergola dans l'affaire Rhône-Poulenc Rorer et May & Baker (arrêt du 16 décembre 1999, C-94/98, Rec. p. I-8789, note 26), où celui-ci évoque la nature spécifique d'un «produit paradoxal en ce sens que, si sa fonction essentielle est bien évidemment la guérison, il peut aussi engendrer la maladie lorsqu'il est défectueux ou dispensé à mauvais escient (voir Cadeau, E., et Richeux, J.-Y., «Le juge communautaire et le médicament — Libre circulation des marchandises et protection de la santé publique», dans *Les Petites Affiches*, n° 7/1996, p. 4)».

16 — Ainsi que l'avocat général Jacobs l'a souligné dans ses conclusions dans l'affaire AstraZeneca (arrêt du 16 octobre 2003, C-223/01, Rec. p. I-11809), point 63, «[c]e guide reflète le consensus des représentants des États membres dans le comité des spécialités pharmaceutiques et de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments créé par le règlement n° 2309/93».

17 — Voir conclusions de l'avocat général Jacobs dans l'affaire SmithKline Beecham (arrêt du 20 janvier 2005, C-74/03, Rec. p. I-595), point 92. Dans ses conclusions dans l'affaire Approved Prescription Services, précitée (note 8), points 70 à 72, l'avocat général Jacobs a fait observer avec justesse que, dans un «domaine techniquement complexe, il paraît raisonnable d'examiner avec soin un document qui représente les points de vue harmonisés de la Commission et des autorités compétentes des États membres sur la façon dont la législation communautaire peut être mise à exécution en pratique. La directive elle-même exige que les demandes soient présentées d'une façon qui tienne compte de l'avis [...]. De plus, la Cour a souligné l'importance d'assurer une administration uniforme du régime des AMM dans tous les États membres [suit une référence à l'arrêt Generics (UK) e.a., précité note 8, points 48 et 50]. L'avis aux demandeurs a à l'évidence un rôle important à jouer à cet égard.»

son raisonnement, dans plusieurs arrêts¹⁸.

38. Le volume 2A de l'avis aux demandeurs, intitulé «Procédures d'autorisation de mise sur le marché», dans sa version de novembre 2005, est ainsi libellé: «Il convient de faire référence au dossier d'un produit de référence ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté sur la base d'un dossier complet conformément à l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 10 bis, 10 ter ou 10 quater de la directive 2001/83 [...]»¹⁹.

39. Ensuite, en se référant au traité d'adhésion de 2003²⁰ et, en particulier, aux autorisations de mise sur le marché existant dans les États membres adhérents, l'avis aux demandeurs énonce: «parce qu'ils n'ont pas été autorisés conformément à l'acquis [communautaire], ces médicaments ne peuvent être utilisés comme médicaments de référence avant le renouvellement de leurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'acquis»²¹. Je ne vois pas pourquoi une approche différente devrait s'appliquer aux autorisations qui existaient, avant leur adhésion, dans les États qui ont rejoint l'Union européenne en 1995.

40. Outre l'avis aux demandeurs, mon interprétation des dispositions en cause est également conforme aux orientations du groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (médicaments à usage humain) [Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (human), ci-après le «CMD(h)»], établi en application de l'article 27 de la directive 2001/83. Dans ces orientations, le CMD(h) traite la situation faisant l'objet de la présente affaire.

41. Il ressort de la décision de renvoi que, après une discussion sur le cas spécifique de la galantamine, le CMD(h) a publié une déclaration sur son site Internet (qui fait partie du site Internet des responsables des agences du médicament de l'Union européenne — Heads of the EU Medicines Agencies), selon laquelle un médicament peut être utilisé comme médicament de référence aux fins de la période d'exclusivité des données à partir de la date d'adhésion de l'État membre à l'Union européenne uniquement si le médicament est conforme à l'acquis communautaire²².

18 — Voir arrêts *Generics (UK) e.a.*, précité (note 8), point 28; *AstraZeneca*, précité (note 16), point 28; *Novartis Pharmaceutical*, précité (note 8), point 53; *Approved Prescription Services*, précité (note 8), point 27, et *SmithKline Beecham*, précité (note 17), point 42.

19 — Chapitre 1, section 5.3.1, c'est moi qui souligne.

20 — Traité relatif à l'adhésion de la République tchèque, de la République d'Estonie, de la République de Chypre, de la République de Lettonie, de la République de Lituanie, de la République de Hongrie, de la République de Malte, de la République de Pologne, de la République de Slovaquie et de la République slovaque à l'Union européenne, signé à Athènes le 16 avril 2003.

21 — C'est moi qui souligne.

22 — Voir guide des meilleures pratiques du CMD(h) sur la compilation du dossier pour de nouvelles demandes présenté dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle/procédure décentralisée (mars 2008), p. 2, qui renvoie également aux questions fréquemment posées sur l'acquis communautaire et l'exclusivité des données pour le produit de référence, consultables sur le site Internet des responsables des agences du médicament de l'Union européenne: http://www.hma.eu/20.html#irfaq_2_4b8e8. Conformément au descriptif de leur mission, les responsables des agences du médicament se réunissent régulièrement afin d'orienter les initiatives au sein du système communautaire de réglementation du médicament et de donner un cadre aux échanges de vues sur des questions d'intérêt communautaire.

42. Outre ces orientations, je suis d'accord avec Shire et Janssen-Cilag pour reconnaître que l'importance d'un dossier complet de renseignements et de documents, en ce qui concerne un médicament de référence, peut être déduite de l'arrêt AstraZenaca²³, dans lequel la Cour a dit pour droit que «*ce qui importe*, pour que l'AMM d'un médicament générique puisse être délivrée sur la base de la procédure abrégée [...], *c'est que tous les renseignements et documents* relatifs au médicament de référence *restent à la disposition* de l'autorité compétente concernée par la demande d'AMM, et non pas le fait que le médicament de référence soit effectivement commercialisé»²⁴.

43. De plus, mon interprétation des dispositions en cause est également confortée par la correspondance échangée entre la MPA suédoise et l'autorité autrichienne compétente (le ministère du Travail, de la Santé et des Affaires sociales, en particulier l'Institut

fédéral des médicaments) dans le cadre de la demande complète pour le Reminyl de 1999. Il ressort du dossier soumis à la Cour que, dans une télécopie du 10 février 1999, le ministère autrichien a déclaré que «l'autorisation de mise sur le marché du Nivalin a été accordée avant que la réglementation autrichienne, transposant les directives communautaires pertinentes, soit entrée en vigueur [et qu']une mise à jour de l'autorisation existante consiste plus ou moins en une nouvelle appréciation complète d'un nouveau dossier complet».

44. Bien que les règles strictes des dispositions en cause ne me semblent pas permettre, étant donné le caractère sensible du sujet concerné, une conclusion différente de celle que j'ai précédemment exposée, je vais néanmoins aborder également certains arguments et approches d'interprétation de Generics, concernant les dispositions en cause, en rapport avec le contenu de la question posée à la Cour.

23 — Précité (note 16), point 27. Voir, également, conclusions de l'avocat général Jacobs dans cette affaire, point 70: «la sauvegarde de la santé publique [...] est garantie, non pas par la preuve que le produit de référence est effectivement commercialisé, mais par les renseignements et documents exhaustifs fournis par le demandeur d'une AMM pour ce produit en application de la directive 65/65. Ces renseignements et documents, mis à jour par ce demandeur conformément à l'annexe de la directive 75/318 [...], restent à la disposition de l'autorité compétente de l'État membre concerné par la demande d'autorisation générique».

24 — C'est moi qui souligne. Voir également l'arrêt du 12 novembre 1996, Smith & Nephew et Primecrown (C-201/94, Rec. p. I-5819, point 30), dans lequel la Cour a dit pour droit que «le pouvoir d'appréciation de l'autorité compétente d'un État membre, dans le cadre de [la directive 65/65], est très limité. Ce pouvoir d'appréciation n'inclut en aucun cas la possibilité de délivrer une AMM, en application de l'article 3 de la directive 65/65, lorsque tous les renseignements mentionnés à l'article 4 de cette directive n'ont pas été fournis et les essais effectués. Une telle AMM peut être délivrée uniquement lorsqu'il est démontré que toutes les obligations précisées à l'article 4 ont été remplies», en renvoyant à l'arrêt du 5 octobre 1995, Scotia Pharmaceuticals (C-440/93, Rec. p. I-2851).

45. Premièrement, en ce qui concerne l'argument selon lequel Generics s'appuie sur deux modifications de l'autorisation du Nivalin de 1995, postérieures à l'adhésion de l'Autriche à l'Union européenne, Shire et Janssen-Cilag, le gouvernement du Royaume-Uni et la

Commission relèvent à juste titre que de telles modifications, en soi, ne démontrent pas que l'ensemble des données figurant dans le dossier pour le Nivalin était conforme aux dispositions de droit communautaire en vigueur. En effet, le dossier concernant le Nivalin pour son utilisation initiale (traitement de la poliomyélite) n'a jamais été mis à jour et en conformité avec la législation communautaire.

46. Il convient de noter, à cet égard, que la première question préjudicielle mentionne que «l'autorisation de mise sur le marché pour le [Nivalin] a été modifiée en ajoutant une nouvelle indication et que la modification a été considérée par les autorités [autrichiennes] comme étant conforme aux exigences du droit communautaire». Il apparaîtrait cependant qu'à cette époque il n'existait aucune règle communautaire concernant la modification d'autorisations nationales de mise sur le marché qui aurait été applicable dans le cas du Nivalin²⁵.

47. Par conséquent, il ressort des deux points qui précèdent que les deux modifications du

25 — Le règlement (CE) n° 541/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre (JO L 55, p. 7), s'appliquait essentiellement aux médicaments ayant bénéficié des procédures de reconnaissance mutuelle ou qui avaient été autorisés après avoir été examinés par le comité des spécialités pharmaceutiques.

Nivalin de 1995 ne sont pas utiles à la cause de Generics.

48. Deuxièmement, Generics prétend également que le Nivalin et le Reminyl devraient être couverts par la même autorisation globale de mise sur le marché au sens de l'article 6, paragraphe 1, de la directive. Cette disposition énonce toutefois que «tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation [...] ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale»; à mon avis, il est clair qu'il n'y aurait lieu d'accorder une telle autorisation que si, dans des cas portant sur la même autorisation globale de mise sur le marché, l'autorisation de mise sur le marché initiale (Nivalin) avait été accordée en conformité avec le premier alinéa de l'article 6, paragraphe 1, de la directive. Tel n'est pas le cas en l'espèce.

49. Troisièmement, Generics considère que son interprétation de l'article 10, paragraphe 1, est compatible, également, avec l'application du règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments²⁶ (interprété par la Cour dans l'arrêt Novartis e.a.²⁷). En vertu de l'article 3, sous b), de ce règlement, une autorisation de

26 — Règlement du 18 juin 1992 (JO L 182, p. 1).

27 — Arrêt du 21 avril 2005 (C-207/03 et C-252/03, Rec. p. I-3209).

mise sur le marché accordée conformément à la législation nationale autrichienne devrait, à certains égards, être traitée comme une autorisation accordée conformément à la directive 65/65.

50. Je considère toutefois, comme Shire et Janssen-Cilag, ainsi que le gouvernement du Royaume-Uni, que ce règlement poursuit des objectifs totalement différents de ceux de la directive²⁸, le certificat complémentaire de protection agissant en quelque sorte comme une prolongation de la période de protection conférée par le brevet. En outre, le règlement n° 1768/92 prévoit, en ce qui concerne la République d'Autriche, le Royaume de Suède et la République de Finlande, une règle qui diffère de la règle générale contenue dans la directive. Je rejoins l'analyse du gouvernement du Royaume-Uni: le fait que le règlement ait prévu de manière expresse qu'une autorisation antérieure à l'adhésion devrait être considérée comme étant une autorisation conforme à la directive montre seulement que l'on ne peut tirer une telle conclusion de la directive elle-même, laquelle ne contient aucune disposition de ce genre.

28 — L'objectif de ce règlement étant, au moins en partie, de compenser, en faveur des entreprises pharmaceutiques, le délai écoulé entre le dépôt d'une demande de brevet et l'octroi de l'autorisation de mettre le produit sur le marché.

51. Quatrièmement, Generics soutient que, en vertu de la jurisprudence, le refus d'accorder une autorisation de mise sur le marché à un médicament dont le principe actif est importé d'un autre État membre (en l'espèce la Belgique, où la requérante se procure le bromhydrate de galantamine), lorsque ce même produit a obtenu une autorisation de mise sur le marché à la fois dans l'État membre d'exportation (la Belgique) et l'État membre d'importation (le Royaume-Uni), est constitutif d'une restriction à la libre circulation des marchandises contraire à l'article 28 CE. En outre, une telle restriction n'est pas justifiée par la nécessité de protéger la santé publique, car la galantamine a été utilisée en Europe pendant des décennies et dans l'EEE depuis 1994.

52. Il suffit à cet égard, me semble-t-il, de faire observer la chose suivante. Si la directive affirme, à son deuxième considérant, avoir «comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique», elle énonce à son troisième considérant que «ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de la Communauté». La procédure de reconnaissance mutuelle repose sur la confiance mutuelle entre les États membres, ce qui suppose que les conditions de délivrance des autorisations de mise sur le marché

soient entièrement harmonisées par la législation pharmaceutique communautaire²⁹. Cela signifie que les dispositions communautaires, et notamment, en l'espèce, l'article 10 de la directive, doivent être appliquées strictement et de la manière que j'ai défendue plus haut. Une autre approche conduirait à saper le système harmonisé dans son ensemble et, partant, la libre circulation des médicaments dans la Communauté.

53. Après avoir discuté les arguments de Generics, je souhaiterais faire observer que l'interprétation des dispositions en cause que je préconise dans les présentes conclusions³⁰ est également confortée par un examen de l'historique de la directive, en particulier par le libellé initial de l'article 10, avant son amendement par la directive 2004/27. L'article 10, paragraphe 1, sous a), iii), disposait que «la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à un médicament autorisé, *selon les dispositions communautaires en vigueur*, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande»³¹. Je m'empresse d'ajouter que, comme la Commission l'a fait remarquer, il n'existe aucun indice permettant de penser que, en adoptant la directive 2004/27, le législateur avait l'intention de modifier cet aspect du dispositif.

54. Afin de donner quelques précisions sur les circonstances de la procédure au principal, on peut également relever, comme Shire et Janssen-Cilag, que l'article 39, paragraphe 2, de la directive 75/319 obligeait les États membres à valider ou à mettre à jour systématiquement les anciennes autorisations avant qu'elles ne puissent être considérées comme des autorisations conformes à la directive 65/65.

55. Il ressort clairement de la décision de renvoi que la loi sur les médicaments (Arzneimittelgesetz) autrichienne de 1983, telle qu'amendée en 1988, permettait de maintenir la validité d'anciennes autorisations accordées en application de la législation nationale antérieure, mais n'exigeait pas une «validation» formelle de ces autorisations. Cependant, la modification apportée en 1993 à cette loi envisageait un contrôle des anciennes autorisations. En ce qui concerne ces produits, la disposition transitoire prévoyait un règlement par le ministre de la Santé indiquant les délais pour la présentation des documents. Cependant, aucun règlement n'a jamais été adopté³².

29 — Voir conclusions de l'avocat général Bot dans l'affaire Synthon (arrêt du 16 octobre 2008, C-452/06, Rec. p. I-7681), points 65 et 66.

30 — Voir, en particulier, points 28 à 36 ci-dessus.

31 — C'est moi qui souligne.

32 — La disposition relative au contrôle des anciennes autorisations a ensuite été modifiée en 2004, après le retrait de l'autorisation autrichienne pour le Nivalin.

56. En outre, la question des dossiers pré-existants qui n'étaient pas conformes aux exigences de l'article 4 de la directive 65/65 a été traitée par les modifications apportées en 1993 à la directive 65/65. La directive 93/39 a inséré l'alinéa suivant entre le premier et le deuxième alinéa de l'article 4 de la directive 65/65: «En ce qui concerne les médicaments autorisés à la date de mise en application de la présente directive, l'État membre applique, s'il y a lieu, cette disposition à l'occasion du renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 10». De fait, le titulaire d'une autorisation était obligé de démontrer, lors du renouvellement, que l'autorisation et son dossier étaient conformes aux exigences communautaires applicables à cette date pour l'autorisation d'un médicament. Cette exigence a été transposée en droit autrichien par les amendements apportés en 1993 à la loi sur les médicaments. Cependant, les autorisations du Nivalin n'ont jamais été renouvelées et, par conséquent, le dossier n'a jamais été mis à jour pour être conforme aux exigences de l'article 4 de la directive 65/65.

57. Enfin, même si aucun des arguments de Generics cités ci-dessus ne s'est révélé utile à sa cause, je pense qu'un point évoqué dans la première question, sous e), concernant le Reminyl, est toutefois susceptible de plaider en sa faveur. Dans cette partie de la question préjudicielle, la juridiction nationale demande si le fait «qu'un produit contenant le même principe actif a été ensuite autorisé au sens de l'article 6 de la directive 2001/83 et a été mis

sur le marché de la Communauté européenne» peut jouer en la faveur de Generics.

58. Je pense que la Commission a incontestablement raison lorsqu'elle affirme que l'autorisation du Reminyl en Suède permettrait à ce médicament d'être utilisé comme médicament de référence pour la demande de médicaments génériques, mais uniquement à la condition que (les deux produits soient bioéquivalents³³ et que) la période de protection applicable soit expirée. Alors que cette condition n'était pas remplie à l'époque des faits, Shire et Janssen-Cilag ont confirmé, lors de l'audience, que la période d'exclusivité avait déjà expiré dans les États membres dans lesquels elle est protégée pendant six ans et qu'elle expirera également au Royaume-Uni le 1^{er} mars 2010.

59. Compte tenu de la réponse à la première question, il n'y a pas lieu de répondre à la seconde question³⁴.

33 — Sur la question de savoir quand des médicaments sont «essentiellement similaires», voir la jurisprudence inaugurée par l'arrêt Generics (UK) e.a. et, récemment, par exemple, l'arrêt Approved Prescription Services, précité (note 8), point 17. Deux produits sont bioéquivalents lorsqu'ils ont la même biodisponibilité, c'est-à-dire lorsqu'ils sont absorbés par l'organisme et transférés au site d'action à la même vitesse et au même degré. Voir conclusions de l'avocat général Jacobs dans l'affaire Approved Prescription Services, précitée (note 8). Voir, également, conclusions de l'avocat général Bot dans l'affaire Synthon, précitée (note 29), note 35.

34 — Pour cette raison, il n'est pas non plus nécessaire de présenter les arguments des parties concernant la seconde question.

IV — Conclusion

60. Je propose donc à la Cour de répondre aux questions préjudicielles posées par la High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court) de la manière suivante:

«Lorsqu'un médicament ne relevant pas de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, a été mis sur le marché d'un État membre (Autriche) en application d'une procédure d'autorisation nationale de cet État avant l'adhésion de ce dernier à l'Espace économique européen ou à la Communauté européenne et que le dossier du produit en cause n'a pas été mis à jour conformément à la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (aujourd'hui directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) après l'adhésion de cet État membre à l'Espace économique européen et à la Communauté européenne, ce médicament ne doit pas être considéré comme un 'médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 [...] dans un État membre', au sens de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

Cependant, lorsqu'un produit contenant le même principe actif a été ensuite autorisé au sens de l'article 6 de la directive 2001/83 et a été mis sur le marché de la Communauté européenne, ce produit peut constituer un médicament de référence aux fins de l'article 10 de la directive 2001/83, à condition que la période de protection ait expiré et que la bioéquivalence du produit générique avec ce produit ait été démontrée.»