

ARRÊT DE LA COUR (première chambre)

18 juin 2009 *

Dans l'affaire C-527/07,

ayant pour objet une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par la High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court) (Royaume-Uni), par décision du 1^{er} novembre 2007, parvenue à la Cour le 28 novembre 2007, dans la procédure

The Queen, à la demande de:

Generics (UK) Ltd,

contre

Licensing Authority, agissant par l'intermédiaire de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,

* Langue de procédure: l'anglais.

en présence de:

Shire Pharmaceuticals Ltd,

Janssen-Cilag AB,

LA COUR (première chambre),

composée de M. P. Jann, président de chambre, MM. A. Tizzano (rapporteur), A. Borg Barthet, E. Levits et J.-J. Kasel, juges,

avocat général: M. J. Mazák,
greffier: M^{me} R. Șereș, administrateur,

vu la procédure écrite et à la suite de l'audience du 27 novembre 2008,

considérant les observations présentées:

- pour Generics (UK) Ltd, par M. M. Brealey, QC, et M^{me} K. Bacon, barrister, ainsi que par M^e S. Cohen, avocat, mandatés par M. G. Morgan, solicitor,

- pour Shire Pharmaceuticals Ltd et Janssen-Cilag AB, par M. D. Anderson, QC, et M^{me} J. Stratford, barrister, ainsi que par M^e P. Bogaert, advocaat, mandatés par M. G. Castle, solicitor,
- pour le gouvernement du Royaume-Uni, par M^{me} V. Jackson, en qualité d'agent, assistée de MM. J. Coppel et T. de la Mare, barristers,
- pour le gouvernement polonais, par MM. M. Dowgielewicz et T. Krawczyk, en qualité d'agents,
- pour la Commission des Communautés européennes, par M. P. Oliver et M^{me} M. Šimerdová, en qualité d'agents,

ayant entendu l'avocat général en ses conclusions à l'audience du 26 mars 2009,

rend le présent

Arrêt

¹ La demande de décision préjudicielle porte sur l'interprétation de l'article 10 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO 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»).

- 2 Cette demande a été présentée dans le cadre d'un litige opposant Generics (UK) Ltd (ci-après «Generics»), une société de droit britannique distribuant des médicaments, à la Licensing Authority, l'autorité compétente au Royaume-Uni pour délivrer les autorisations de mise sur le marché (ci-après les «AMM») des médicaments, au sujet de la légalité de la décision par laquelle cette dernière a rejeté la demande de Generics tendant à obtenir l'AMM pour le médicament générique galantamine.

Le cadre réglementaire

- 3 La directive 2001/83, selon son premier considérant, 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, parmi lesquelles figuraient, notamment, les directives 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments (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»), 75/318/CEE 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), ainsi que 75/319/CEE 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 par la directive 2000/38/CE de la Commission, du 5 juin 2000 (JO L 139, p. 28, ci-après la «directive 75/319»).

4 Les deuxième, quatrième, cinquième et dixième considérants de la directive 2001/83 énoncent:

«(2) Toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

[...]

(4) Les disparités de certaines dispositions nationales, et notamment des dispositions relatives aux médicaments, à l'exclusion des substances ou compositions qui sont des denrées alimentaires, des aliments destinés aux animaux ou des produits d'hygiène, ont pour effet d'entraver les échanges des médicaments au sein de la Communauté et elles ont de ce fait une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur.

(5) Il importe par suite d'éliminer ces entraves et pour atteindre cet objectif un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire.

[...]

(10) Cependant des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse.»

5 L'article 6, paragraphe 1, de la même directive dispose:

«Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une [AMM] [...] ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation [...] ait été délivrée conformément au 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)].»

6 Selon l'article 88 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136, p. 1), le règlement n° 2309/93 est abrogé et les références à ce dernier règlement s'entendent comme faites au règlement n° 726/2004.

7 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, sous i):

«À la demande [d'AMM] doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

[...]

i) résultat des essais:

- pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),
- précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),
- cliniques;

[...]»

8 L'article 10, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83 est libellé comme suit:

«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']».

[...]

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;

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. [...]»

9 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 période de protection applicable est celle fixée à l'article 10 de la directive 2001/83, dans sa version antérieure à la modification de celle-ci par la directive 2004/27. Le libellé dudit article 10 disposait, dans sa rédaction initiale, que la période de protection devait être au moins de 6 ans, mais que chaque État membre avait la possibilité d'étendre cette période de protection jusqu'à 10 ans.

10 Aux termes de l'article 28, paragraphe 1, de la directive 2001/83:

«En vue de l'octroi d'une [AMM] 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.

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.»

- 11 Selon l'accord sur l'Espace économique européen, du 2 mai 1992 (JO 1994, L 1, p. 3), 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.

Le litige au principal et les questions préjudicielles

- 12 En 1963, les autorités autrichiennes compétentes ont, conformément au droit autrichien applicable à l'époque, autorisé la société Waldheim à mettre sur le marché le médicament galantamine, sous la marque Nivalin, pour le traitement de la poliomyélite.
- 13 Bien qu'il semble que cette autorisation du Nivalin ait été modifiée en 1995, conformément au droit communautaire applicable, pour inclure son utilisation expérimentale dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et, par la suite, pour inclure le «traitement symptomatique» de cette maladie, il est constant que le dossier original sur la base duquel la commercialisation du Nivalin a été autorisée n'a, quant à lui, jamais fait l'objet d'une mise à jour conformément aux exigences des directives 65/65 et 75/319, désormais applicables en Autriche.
- 14 Waldheim a retiré le Nivalin du marché au cours de l'année 2001.

- 15 Entre-temps, à la suite de la conclusion d'accords de coopération avec Waldheim, la société Janssen-Cilag AB a présenté aux autorités compétentes suédoises, conformément à l'article 4 de la directive 65/65 (devenu l'article 8 de la directive 2001/83), une demande complète d'AMM de la galantamine sous la marque Reminyl, pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Après avoir obtenu cette autorisation le 1^{er} mars 2000, Janssen-Cilag AB a également obtenu une AMM pour le Reminyl en Autriche le 22 août 2000.
- 16 Au Royaume-Uni, Shire Pharmaceuticals Ltd est titulaire de l'AMM pour le Reminyl depuis le 14 septembre 2000.
- 17 Le 14 décembre 2005, Generics a introduit, dans le cadre d'une procédure décentralisée prévue à l'article 28, paragraphe 1, de la directive 2001/83, une demande d'AMM d'un médicament générique de la galantamine pour le marché britannique auprès de la Licensing Authority. Le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord était désigné comme l'État membre de référence. Des demandes simultanées ont été introduites dans 17 autres États membres.
- 18 Ladite demande a été présentée sur la base de l'exception relative aux produits génériques visée à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83. Le Nivalin a été indiqué comme le médicament de référence autorisé pour une période non inférieure à dix ans dans l'Espace économique européen (EEE). La demande mentionnait également l'AMM obtenue au Royaume-Uni par Shire Pharmaceuticals Ltd pour le Reminyl, présenté comme le médicament de référence dans cet État membre et comme le produit utilisé pour l'étude de bioéquivalence nécessaire pour démontrer que le produit de Generics est effectivement un générique du Nivalin/Reminyl.
- 19 La Licensing Authority a rejeté la demande de Generics. Elle a estimé que le Nivalin, couvert par l'autorisation délivrée en Autriche, ne pouvait être utilisé en tant que médicament de référence pour une demande d'AMM d'un médicament générique au sens de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, car le dossier de ce médicament n'avait pas été mis à jour depuis le 1^{er} janvier 1994 pour satisfaire aux

exigences de la réglementation communautaire devenue applicable en Autriche, à la suite de l'entrée en vigueur de l'accord sur l'EEE. Quant au Reminyl, la période de protection de dix ans visée à l'article 10 de la directive 2001/83, dans sa version initiale, n'avait pas encore expiré, de sorte que l'AMM ne pouvait être accordée sur cette base.

20

Generics a dès lors introduit un recours contre la décision de rejet de la Licensing Authority devant la High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court), qui a décidé de surseoir à statuer et de poser à la Cour les 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 (République d'Autriche) en application d'une procédure d'autorisation nationale de cet État avant l'adhésion de ce dernier à l'[EEE] ou à la Communauté européenne et
 - que cet État membre a, par la suite, adhéré à l'[EEE] et 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'[AMM de médicaments à usage humain], aucune disposition transitoire ne s'appliquant à cet égard;
 - que le produit en cause est resté sur le marché de cet État membre quelques années après son adhésion à l'[EEE] et à la Communauté européenne;
 - que, à la suite de l'adhésion de cet État membre à l'[EEE] et à la Communauté européenne, l'[AMM] 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;

- 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'[EEE] et à la Communauté européenne, et
- 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,

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, 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'[AMM] 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 [dudit] 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 [l'arrêt du 5 mars 1996,] Brasserie du pêcheur et Factortame[, C-46/93 et C-48/93, Rec. p. I-1029]?»

Sur les questions préjudicielles

Sur la première question

- 21 Par sa première question, la juridiction de renvoi demande en substance à la Cour si un médicament, tel que le Nivalin dans l'affaire au principal, ne relevant pas du règlement n° 726/2004 et dont la mise sur le marché d'un État membre n'a pas été autorisée conformément à la directive 2001/83, peut néanmoins être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de cette directive.
- 22 Afin de répondre à cette question, il convient de rappeler à titre liminaire que l'obligation pour les demandeurs d'une AMM d'un médicament de joindre à la demande le résultat des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques visés à l'article 8, paragraphe 3, sous i), de la directive 2001/83 a pour but de fournir la preuve de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament [voir, en ce sens, arrêts du 5 octobre 1995, *Scotia Pharmaceuticals*, C-440/93, Rec. p. I-2851, point 17, ainsi que du 3 décembre 1998, *Generics (UK) e.a.*, C-368/96, Rec. p. I-7967, point 23].
- 23 Il y a lieu de rappeler également que la procédure abrégée instituée par l'article 10 de ladite directive, dispensant les demandeurs d'une AMM pour un médicament générique d'un médicament de référence déjà autorisé conformément à cette directive de fournir le résultat desdits essais, a, notamment, pour objectif, ainsi qu'il ressort du dixième considérant de la directive 2001/83, d'éviter que les essais sur l'homme ou sur l'animal ne soient répétés sans nécessité impérieuse [arrêt *Generics (UK) e.a.*, précité, points 4 et 71].
- 24 Or, compte tenu notamment du fait que, ainsi qu'il est énoncé au deuxième considérant de la directive 2001/83, toute réglementation en matière de production et de distribution de médicaments doit avoir pour objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique, la notion de «médicament de référence», au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de cette directive, ne saurait être interprétée de manière telle que ladite

procédure abrégée se traduise par un assouplissement des normes de sécurité et d'efficacité auxquelles doivent satisfaire les médicaments [voir, en ce sens, arrêts précités *Scotia Pharmaceuticals*, points 17 et 22, ainsi que *Generics (UK) e.a.*, point 22].

25 Ainsi, ce qui importe, pour que l'AMM d'un médicament générique puisse être délivrée sur la base de cette 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'autorisation (voir, en ce sens, arrêt du 16 octobre 2003, *AstraZeneca*, C-223/01, Rec. p. I-11809, point 27).

26 En effet, si tel n'était pas le cas, le respect des normes de sécurité et d'efficacité auxquelles doivent satisfaire les médicaments se trouverait, contrairement aux exigences de la jurisprudence rappelée au point 24 du présent arrêt, fortement compromis, dans la mesure où les producteurs de médicaments génériques seraient dispensés de procéder aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques normalement requis par la législation communautaire, et ce alors même que la preuve de la sécurité et de l'efficacité du médicament de référence en cause ferait défaut.

27 En d'autres termes, ce n'est que dans l'hypothèse où l'autorité compétente dispose de tous ces renseignements et documents afférents au médicament de référence que l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 remplace l'obligation pour les demandeurs d'une AMM de fournir le résultat des essais indiqués à l'article 8, paragraphe 3, sous i), de cette directive par celle de démontrer que le médicament en cause est d'une nature à tel point analogue audit médicament de référence, bénéficiant déjà d'une telle autorisation, qu'il ne présente pas de différences significatives par rapport à celui-ci au niveau de la sécurité et de l'efficacité [voir, en ce sens, arrêt *Generics (UK) e.a.*, précité, points 23 et 24].

28 À cet égard, *Generics* fait valoir, en substance, que peut être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83 un médicament mis sur le marché d'un État membre depuis plusieurs années conformément à une autorisation délivrée sur le fondement des seules dispositions

nationales de cet État membre, lesquelles étaient applicables avant la transposition dans ce même État de la législation communautaire en la matière.

29 Une telle interprétation du droit communautaire n'est pas fondée.

30 En effet, il ressort tant du libellé que de l'économie de la directive 2001/83, notamment de ses articles 6, 8 et 10, que seuls peuvent être considérés comme des médicaments de référence ceux bénéficiant d'une AMM délivrée conformément à cette directive. De même, en ce qui concerne les médicaments pour lesquels l'AMM a été demandée avant l'entrée en vigueur de ladite directive, il résulte de la jurisprudence que, afin de bénéficier de la procédure abrégée, le demandeur doit démontrer que le médicament de référence a été autorisé sur le fondement du droit communautaire en vigueur à l'époque de la demande d'AMM pour le médicament de référence (voir, en ce sens, arrêt AstraZeneca, précité, point 23).

31 De surcroît, toute autre interprétation de ladite directive irait à l'encontre non seulement des exigences de sécurité et d'efficacité des médicaments et, partant, de l'objectif de sauvegarde de la santé publique, mais également de la finalité de la directive 65/65 et, par la suite, de la directive 2001/83, telle qu'elle ressort notamment des quatrième et cinquième considérants de cette dernière, qui est de procéder au rapprochement des législations nationales en la matière.

32 En particulier, permettre de considérer comme un médicament de référence un médicament bénéficiant d'une autorisation délivrée sur le fondement de dispositions exclusivement nationales, telles qu'applicables dans l'État membre concerné avant la transposition dans ce dernier desdites directives, reviendrait en réalité à autoriser une dérogation à la règle, prévue notamment à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83, selon laquelle un médicament qui n'a pas été autorisé conformément au droit communautaire ne peut pas être mis sur le marché d'un État membre. Or, ainsi que l'a relevé M. l'avocat général aux points 31 à 34 de ses conclusions, aucune disposition de cette directive ne prévoit la possibilité d'une telle dérogation ni ne permet de considérer que la simple mise sur le marché, même pendant plusieurs années, d'un médicament

n'ayant pas fait l'objet d'une AMM délivrée conformément au droit communautaire peut remplacer une telle autorisation.

33 Il résulte des considérations qui précèdent que, pour qu'un médicament puisse être considéré comme un médicament de référence, il doit, préalablement à sa mise sur le marché, avoir été autorisé conformément au droit communautaire.

34 En l'occurrence, il convient de constater qu'il ressort du dossier transmis à la Cour que le Nivalin n'a jamais fait l'objet d'une demande d'AMM contenant les renseignements et les documents visés à l'article 8 de la directive 2001/83 et que, partant, sa mise sur le marché n'a jamais été autorisée conformément aux exigences de cette directive.

35 De même, il est constant que le Nivalin n'a pas non plus fait l'objet d'une demande d'AMM conformément à la législation communautaire applicable antérieurement à l'entrée en vigueur de ladite directive.

36 En réalité, la mise sur le marché autrichien du Nivalin n'a été autorisée qu'en application de la législation en vigueur en Autriche à la date de l'octroi de l'autorisation, à savoir en 1963, cette autorisation n'ayant jamais été mise à jour conformément au droit communautaire à la suite de l'adhésion de la République d'Autriche à l'EEE, puis à l'Union.

37 Il convient dès lors de répondre à la première question qu'un médicament, tel que le Nivalin en cause au principal, ne relevant pas du règlement n° 726/2004 et dont la mise sur le marché d'un État membre n'a pas été autorisée conformément au droit communautaire applicable, ne peut pas être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83.

Sur la seconde question

- 38 Eu égard à la réponse apportée à la première question préjudicielle, il n'y a pas lieu de répondre à la seconde question.

Sur les dépens

- 39 La procédure revêtant, à l'égard des parties au principal, le caractère d'un incident soulevé devant la juridiction de renvoi, il appartient à celle-ci de statuer sur les dépens. Les frais exposés pour soumettre des observations à la Cour, autres que ceux desdites parties, ne peuvent faire l'objet d'un remboursement.

Par ces motifs, la Cour (première chambre) dit pour droit:

Un médicament, tel que le Nivalin en cause au principal, ne relevant pas du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et dont la mise sur le marché d'un État membre n'a pas été autorisée conformément au droit communautaire applicable, ne peut pas être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004.

Signatures