

ARRÊT DU TRIBUNAL (deuxième chambre élargie)

26 novembre 2002 *

Dans les affaires jointes T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00,

Artegodan GmbH, établie à Lüchow (Allemagne), représentée par M^e U. Doepner, avocat, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-74/00,

Bruno Farmaceutici SpA, établie à Rome (Italie),

Essential Nutrition Ltd, établie à Brough (Royaume-Uni),

Hoechst Marion Roussel Ltd, établie à Denham (Royaume-Uni),

Hoechst Marion Roussel SA, établie à Bruxelles (Belgique),

Marion Merell SA, établie à Puteaux (France),

Marion Merell SA, établie à Barcelone (Espagne),

* Langue de procédure: l'allemand, l'anglais et le français.

Sanova Pharma GmbH, établie à Vienne (Autriche),

Temmler Pharma GmbH & Co. KG, établie à Marburg (Allemagne),

représentées par M^{es} B. Sträter et M. Ambrosius, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

parties requérantes dans l'affaire T-76/00,

Schuck GmbH, établie à Schwaig (Allemagne), représentée par M^{es} B. Sträter et M. Ambrosius, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-83/00,

Laboratórios Roussel, L^{da}, établie à Mem Martins (Portugal), représentée par M^{es} B. Sträter et M. Ambrosius, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans les affaires T-84/00 et T-85/00,

Laboratoires Roussel Diamant SARL, établie à Puteaux, représentée par M^{es} B. Sträter et M. Ambrosius, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-84/00,

Roussel Iberica SA, établie à Barcelone, représentée par M^{es} B. Sträter et M. Ambrosius, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-85/00,

Gerot Pharmazeutika GmbH, établie à Vienne, représentée par M^e K. Grigkar, avocat, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-132/00,

Cambridge Healthcare Supplies Ltd, établie à Norfolk (Royaume-Uni), représentée par MM. D. Vaughan, K. Bacon, barristers, et S. Davis, solicitor, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-137/00,

Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA, établie à Bruxelles, représentée par M^{es} L. Defalque et X. Leurquin, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante dans l'affaire T-141/00,

contre

Commission des Communautés européennes, représentée par MM. H. Støvlbæk et R. Wainwright, en qualité d'agents, assistés de M^e B. Wägenbaur, avocat, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie défenderesse,

ayant pour objet une demande d'annulation des décisions de la Commission du 9 mars 2000 concernant le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain contenant, en ce qui concerne les affaires T-74/00, T-76/00 et T-141/00, de l'amfépramone [C (2000) 453], en ce qui concerne les affaires T-83/00 à T-85/00, notamment de la norpseudoéphédrine, du clobenzorex et du fenproporex [C (2000) 608] et, en ce qui concerne les affaires T-132/00 et T-137/00, de la phentermine [C (2000) 452],

LE TRIBUNAL DE PREMIÈRE INSTANCE
DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES (deuxième chambre élargie),

composé de M. R. M. Moura Ramos, président, M^{me} V. Tiili, MM. J. Pirrung,
P. Mengozzi et A. W. H. Meij, juges,

greffier: M^{me} D. Christensen, administrateur,

vu la procédure écrite et à la suite de l'audience des 7 et 8 mai 2002,

rend le présent

Arrêt

Cadre juridique

Directive 65/65/CEE

- ¹ Le 26 janvier 1965, le Conseil a adopté la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO 1965, 22, p. 369). Cette directive a été modifiée à plusieurs reprises, notamment par les directives 83/570/CEE du Conseil, du 26 octobre 1983 (JO L 332, p. 1), et 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin

1993 (JO L 214, p. 22) (ci-après, telle que modifiée, la «directive 65/65»). L'article 3 de cette directive énonce le principe selon lequel aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre en vertu de ladite 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).

- 2 L'article 4 de la directive 65/65 dispose, notamment, que, en vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (ci-après l'«AMM») prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre. Aux termes de l'article 5, cette autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi, ou que son effet thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, ou que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 4. Selon l'article 4 ter de la directive 65/65, quand une AMM est délivrée en vertu de l'article 3, l'autorité compétente de l'État membre concerné informe la personne responsable de la mise sur le marché du médicament qu'elle approuve le résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 4, deuxième alinéa, point 9, et dont le contenu est défini à l'article 4 bis.
- 3 L'article 10, paragraphe 1, de la directive 65/65 énonce que l'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable par périodes de cinq ans après examen par l'autorité compétente d'un dossier reprenant notamment l'état des données de la pharmacovigilance et les autres informations pertinentes pour la surveillance du médicament.

- 4 L'article 11, premier alinéa, de la directive 65/65 dispose:

«Les autorités compétentes des États membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou enfin que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est établi que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.»

- 5 Selon l'article 21 de la directive 65/65, l'AMM ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans cette directive.

Directive 75/318/CEE

- 6 La directive 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), qui a été modifiée à plusieurs reprises, notamment par les directives 83/570 et 93/39 (ci-après, telle que modifiée, la «directive 75/318»), fixe les règles communes pour la conduite des essais prévus à l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65 et précise les renseignements qui doivent être joints à la demande d'AMM d'un médicament, en vertu des points 3, 4, 6 et 7 du même alinéa.

7 Les septième et huitième considérants de cette directive sont libellés comme suit:

«considérant que les notions de ‘nocivité’ et d’‘effet thérapeutique’ visées à l’article 5 de la directive 65/65/CEE ne peuvent être examinées qu’en relation réciproque et n’ont qu’une signification relative appréciée en fonction de l’état d’avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament; que les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d’autorisation de mise sur le marché doivent faire ressortir l’aspect favorable de la balance entre l’efficacité et les risques potentiels; que, dans la négative, la demande doit être rejetée;

considérant que l’appréciation de la nocivité et de l’effet thérapeutique peut évoluer à la suite de nouvelles découvertes et que les normes et protocoles devront être adaptés périodiquement au progrès scientifique».

Directive 75/319/CEE

- 8 La deuxième directive 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), modifiée à plusieurs reprises, notamment par les directives 83/570 et 93/39 (ci-après, telle que modifiée, la «directive 75/319»), instaure, en son chapitre III (articles 8 à 15 quater), une procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales (article 9), assortie de procédures d’arbitrage communautaires.

- 9 Cette directive prévoit expressément la saisine du comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le «CSP») de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, pour application de la procédure régie par l'article 13, lorsque, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle instituée par l'article 9, un État membre considère qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique, et que les États membres ne parviennent pas à un accord dans le délai prescrit (article 10 de ladite directive), en cas de décisions divergentes des États membres concernant l'octroi, la suspension ou le retrait des autorisations nationales (article 11), et dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire (article 12). Par ailleurs, elle soumet expressément la modification, la suspension ou le retrait des AMM octroyées selon les dispositions de son chapitre III à l'application des procédures prévues aux articles 13 et 14 (articles 15 et 15 bis). Enfin, à l'article 15 ter, elle prévoit l'application mutatis mutandis des articles 15 et 15 bis aux médicaments autorisés par les États membres, après avis du CSP émis avant le 1^{er} janvier 1995, selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, portant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie (JO L 15, p. 38). Les procédures instituées par les articles 12 et 15 bis de la directive 75/319 présentent, en l'espèce, un intérêt particulier.

- 10 L'article 12 de la directive 75/319 dispose:

«Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres ou la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le [CSP] pour application de la procédure prévue à l'article 13 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies [dans le cadre du système de pharmacovigilance prévu au] chapitre V bis.

L'État membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

Les États membres et la personne précitée fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.»

- 11 L'article 15 bis de la directive 75/319 énonce:

«1. Quand un État membre considère que la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché, qui a été octroyée selon les dispositions du présent chapitre, ou que sa suspension ou son retrait sont nécessaires à la protection de la santé publique, il en informe immédiatement le [CSP] pour application des procédures prévues aux articles 13 et 14.

2. Sans préjudice de l'article 12, dans des cas exceptionnels, lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé publique, et jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise, un État membre peut suspendre la mise sur le marché et l'utilisation du médicament concerné sur son territoire. Il informe la Commission et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.»

- 12 L'article 13 de la directive 75/319 régit la procédure devant le CSP, lequel émet un avis motivé. Le paragraphe 5 de cet article prévoit que l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments transmet l'avis final du CSP aux États

membres, à la Commission et à la personne responsable de la mise sur le marché, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions. L'article 14 de cette directive régit la procédure décisionnelle communautaire. Aux termes de son paragraphe 1, premier alinéa, dans les 30 jours suivant la réception de l'avis du CSP, la Commission prépare un projet de décision concernant la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire. Selon son paragraphe 1, troisième alinéa, «[d]ans le cas exceptionnel où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'[A]gence [européenne pour l'évaluation des médicaments], la Commission joint également une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences». La décision définitive est adoptée selon la procédure de réglementation régie par les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE du Conseil, du 28 juin 1999, fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission (JO L 184, p. 23). Dans le cadre de cette procédure, la Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain, institué par l'article 2 ter de la directive 75/318.

Code communautaire des médicaments à usage humain

- 13 L'ensemble des directives concernant les médicaments à usage humain, qui régissent la «procédure communautaire décentralisée», notamment les directives 65/65, 75/318 et 75/319, a fait l'objet d'une codification par 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, ci-après le «code»). Même si le code n'était pas en vigueur lors de l'adoption des décisions attaquées, il convient, le cas échéant, de le prendre en considération. Dans la mesure où le code reprend dans un ensemble plus structuré, sans les modifier, les dispositions des directives 65/65 et 75/319, l'analyse systématique des dispositions du chapitre III de cette dernière directive s'inscrit dans l'économie de ce code.

Faits à l'origine du litige

- 14 Les requérantes sont titulaires d'AMM, initialement délivrées par les autorités nationales compétentes, de médicaments contenant des substances anorexigènes «de type amphétaminique». Ces anorexigènes à action centrale — c'est-à-dire qui agissent au niveau du système nerveux central — accélèrent le sentiment de satiété et sont employés dans certains États membres depuis de nombreuses années dans le cadre du traitement de l'obésité.
- 15 Les requérantes dans les affaires T-74/00, T-76/00 et T-141/00 sont titulaires d'AMM de médicaments contenant de l'amfépramone. Les requérantes dans les affaires T-83/00, T-84/00 et T-85/00 bénéficient, respectivement, d'AMM de médicaments contenant de la norpseudoéphédrine, du clobenzorex et du fenproporex. Quant aux requérantes dans les affaires T-132/00 et T-137/00, elles sont titulaires d'AMM de médicaments contenant de la phentermine.
- 16 La Commission a adopté, le 9 mars 2000, sur la base de l'article 15 bis de la directive 75/319, trois décisions (ci-après les «décisions attaquées») concernant le retrait des AMM des médicaments à usage humain qui contiennent respectivement de la phentermine [décision C (2000) 452], de l'amfépramone [décision C (2000) 453], ainsi que les substances clobenzorex, fenbutrazate, fenproporex, mazindol, méfénorex, norpseudoéphédrine, phenmétrazine, phendimétrazine ou prophylhexédrine [décision C (2000) 608]. À l'article 1^{er} du dispositif de chacune de ces décisions, la Commission ordonne aux États membres de retirer «les autorisations nationales de mise sur le marché prévues à l'article 3, premier alinéa, de la directive 65/65, concernant les médicaments [contenant la ou les substances examinées], énumérés à l'annexe I» de la décision. Elle motive, à l'article 2 de chacune des décisions attaquées, ce retrait en renvoyant aux conclusions scientifiques, jointes à l'avis final du CSP du 31 août 1999 concernant cette ou ces substances et annexées à la décision (annexe II). Elle impose, à l'article 3 de chacune des décisions attaquées, aux États membres concernés d'exécuter la décision dans un délai de 30 jours à compter de sa notification.

- 17 Les substances anorexigènes visées par ces décisions avaient déjà fait l'objet de la décision C (96) 3608 final/1 de la Commission, du 9 décembre 1996, concernant l'AMM des médicaments à usage humain contenant les substances suivantes: clobenzorex, norpseudoéphédrine, phentermine, fenproporex, mazindol, amfé-pramone, phendimétrazine, phenmétrazine, méfenorex (ci-après la «décision du 9 décembre 1996»), après avis du CSP saisi au titre de l'article 12 de la directive 75/319 (voir, ci-après, points 20 à 25). Les décisions attaquées ont été adoptées à la suite d'une réévaluation de ces substances, au titre de l'article 15 bis de cette même directive, à la demande de plusieurs États membres.
- 18 Selon les réponses des requérantes à une question écrite du Tribunal, la période de validité de cinq ans — définie à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 65/65 — des AMM de certains des médicaments qu'elles commercialisent et qui sont visés dans les décisions attaquées était parvenue à expiration avant l'adoption de ces décisions. Au cours de l'audience, les requérantes ont cependant précisé que, lors de cette adoption, lesdites autorisations faisaient l'objet de procédures de renouvellement devant les autorités compétentes des États membres concernés. Ces procédures ont été interrompues à la suite des décisions attaquées. Les AMM demeuraient ainsi valables, selon les règles nationales applicables, en attendant l'adoption des décisions relatives aux demandes de renouvellement. Ces déclarations n'ont pas été contestées par la Commission.
- 19 Lors de l'audience, les requérantes ont toutefois ajouté que, dans l'intervalle, les AMM des médicaments en cause en l'espèce ont été soit suspendues, soit retirées en exécution des décisions attaquées, par les autorités compétentes des États membres concernés. Elles ont confirmé, en réponse à une question du Tribunal, que, dans l'hypothèse d'une annulation des décisions attaquées pour incompétence de la Commission, la reprise, le cas échéant, de la commercialisation des médicaments considérés serait subordonnée à l'adoption de décisions positives par les autorités nationales compétentes.

Décision C (96) 3608 final/1 de la Commission, du 9 décembre 1996

- 20 Le 17 mai 1995, la République fédérale d'Allemagne a saisi le CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319 en faisant état de ses préoccupations à l'égard des risques présentés par certains anorexigènes agissant par voie centrale. Cette demande visait, d'une part, les anorexigènes «de type amphétaminique» — commercialisés par les requérantes — qui augmentent la neurotransmission au niveau des neurotransmetteurs (catécholamine) et produisent habituellement un effet stimulant et, d'autre part, les anorexigènes sérotoninergiques, lesquels agissent en augmentant la libération et en inhibant la recapture de la sérotonine et n'ont pas d'effet stimulant ou euphorisant. L'autorité nationale compétente soupçonnait ces médicaments de provoquer une hypertension artérielle pulmonaire primitive (ci-après l'«HPP»).
- 21 Le CSP a ouvert la procédure prévue par l'article 13 de la directive 75/319 en vue d'examiner ces deux catégories d'anorexigènes.
- 22 Dans son rapport d'évaluation scientifique du 5 février 1996, le rapporteur, le D^r Le Courtois, a analysé le bilan bénéfices/risques présenté par les anorexigènes. Dans ce cadre, il a, d'une part, relevé le risque d'HPP, «le plus souvent fatale», ainsi que le fait que les anorexigènes, combinés à un régime, induisent une perte de poids de 3 à 4 kg et «sont souvent prescrits dans un but esthétique à des jeunes femmes qui ne sont pas vraiment obèses». Il en a déduit que des mesures restrictives concernant l'utilisation des anorexigènes étaient justifiées, car, à défaut de telles mesures, «les risques liés à l'utilisation d'anorexigènes surpasseraient manifestement le bénéfice thérapeutique». Il a, d'autre part, souligné: «[...] lorsque l'obésité est d'une gravité telle qu'elle réduit l'espérance de vie du patient, l'adjonction d'un traitement pharmacologique est nécessaire, dans le contexte d'une approche globale incluant des mesures diététiques, une psychothérapie, de l'exercice. Les anorexigènes représentent aujourd'hui le seul

traitement pharmacologique disponible, et trouvent ainsi leur place dans le traitement de l'obésité.» Il a conclu en préconisant une harmonisation de certaines données contenues dans le résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne les médicaments en cause.

- 23 Le 17 juillet 1996, le CSP a émis trois avis finals relatifs respectivement à l'amfépramone, à la phentermine, et au troisième groupe de substances «de type amphétaminique» considérées, composé notamment du clobenzorex, du fenproporex et de la norpseudoéphédrine. Il recommandait le maintien des AMM, assorti d'un certain nombre de modifications en ce qui concerne les résumés des caractéristiques du produit relatif aux médicaments renfermant ces substances.
- 24 Dans son rapport d'évaluation du 18 juillet 1996, concernant l'ensemble des substances anorexigènes, le CSP a notamment expliqué, en substance, que l'étude internationale sur l'HPP (ci-après l'«étude IPPH»), qui avait fait l'objet d'un rapport daté du 7 mars 1995, avait établi l'existence d'un lien de causalité entre la prise d'anorexigènes et l'apparition d'HPP. Le risque d'HPP serait accru lorsque la durée de traitement excède trois mois. Le CSP a précisé que les cas rapportés montrent qu'«il s'agit d'un effet de classe» concernant tous les anorexigènes. En ce qui concerne l'efficacité de ces substances, le CSP a relevé que la perte de poids obtenue après un traitement à court terme atteint 2 à 5 kg en moyenne, que l'efficacité à long terme n'a pas été établie et qu'une reprise de poids intervient immédiatement après l'interruption du traitement par médication. Dans ces conditions, il a estimé que le bilan bénéfices/risques présenté par les substances anorexigènes était favorable, sous réserve de modifier le résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne les médicaments en cause.
- 25 Cette procédure a conduit à l'adoption de la décision du 9 décembre 1996 qui se fonde expressément sur l'article 14 de la directive 75/319. Conformément aux avis du CSP du 17 juillet 1996, la Commission enjoint aux États membres

concernés de modifier certaines données cliniques figurant dans les résumés des caractéristiques du produit approuvés lors de l'octroi des AMM des médicaments en question. Elle prescrit de mentionner les données cliniques suivantes:

«Indications thérapeutiques:

Traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'indice de masse corporelle (IMC) est de 30 kg/m² ou plus, qui n'ont pas répondu au régime amaigrissant adopté seul.

Remarque: Il n'a été démontré qu'une efficacité à court terme sur la réduction pondérale. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée significative en ce qui concerne les modifications de la morbidité ou de la mortalité.»

«Posologie et mode d'administration:

Il est recommandé que le traitement soit mené sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'obésité. [...]

Le traitement de l'obésité requiert une prise en charge globale incluant des mesures diététiques, médicales et psychothérapeutiques. [...]

La durée du traitement est de 4 à 6 semaines et ne doit pas dépasser trois mois.»

«Contre-indications:

- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Hypertension artérielle sévère.
- Symptômes ou antécédents de maladie cardio-vasculaire ou vasculaire cérébrale.
- Symptômes ou antécédents de troubles psychiatriques, y compris l'anorexie mentale et la dépression.
- Propension aux abus médicamenteux, alcoolisme avéré.
- Enfants de moins de 12 ans.

Toute association médicamenteuse à un autre anorexigène à action centrale est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire potentiellement fatale.»

«Mises en garde et précautions particulières d'emploi:

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, souvent fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçu des anorexigènes [de ce type]. Une étude épidémiologique a montré que la prise d'anorexigènes est [...] fortement liée à un risque accru de survenance de cet effet indésirable. Compte tenu de ce risque rare mais grave [...] l'indication thérapeutique et la durée du traitement doivent être soigneusement respectées [...]

«Effets indésirables:

[...] l'hypertension artérielle pulmonaire [...] La survenue ou l'aggravation d'une dyspnée d'effort en est généralement le premier signe clinique et impose l'arrêt du traitement et des investigations en milieu spécialisé [...]

Effets sur le [système nerveux central]:

- L'utilisation prolongée de [ces substances] comporte un risque de tolérance pharmacologique (diminution de son efficacité), de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage.
- Les réactions indésirables les plus couramment décrites sont les suivantes: réactions psychotiques ou psychoses, dépression, nervosité, agitation, troubles de sommeil et vertiges.

- Des convulsions ont été signalées.

Effets cardio-vasculaires:

- Les réactions les plus fréquentes sont à type de tachycardie, de palpitations, d'hypertension et de douleurs précordiales.
- Des accidents cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux ont été décrits en de rares occasions chez des patients traités par anorexigènes. Il s'agissait en particulier d'accident vasculaire cérébral, d'angor, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'arrêt cardiaque.»

Décision C (2000) 453, concernant le retrait des AMM des médicaments qui contiennent de l'amfépramone, attaquée dans les affaires T-74/00, T-76/00 et T-141/00

- 26 Par lettre du 7 novembre 1997, le ministère des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement belge a signalé au CSP plusieurs cas de dysfonctionnements de la valve cardiaque observés chez des patients traités avec des médicaments contenant de la fenfluramine, soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments contenant de la phentermine et de l'amfépramone. Une procédure au titre de l'article 15 bis de la directive 75/319 avait déjà été engagée, le 22 octobre 1997, en ce qui concerne la fenfluramine et la dexfenfluramine. Le gouvernement belge demandait par conséquent l'ouverture d'une telle procédure, en ce qui concerne l'amfépramone et la phentermine.

27 Le 19 novembre 1997, le CSP a ouvert la procédure prévue à l'article 13 de la directive 75/319 en ce qui concerne l'amfépramone utilisée en monothérapie.

28 Du 12 au 14 mai 1998, le projet de premier rapport scientifique sur l'amfépramone (rapport Picon-Abadie) a été discuté au sein du groupe de travail «pharmacovigilance», composé d'experts nationaux dans le domaine de la pharmacovigilance et chargé de conseiller le CSP sur les questions relatives à la sécurité des médicaments (vigilance pharmacologique). Dans son rapport au CSP, ce groupe de travail conclut:

«[...] un lien de causalité entre la survenance de déficiences valvulaires cardiaques et l'usage d'amfépramone n'a pas pu être établi. Il résulte de la comparaison avec l'avis précédent du CSP que l'efficacité ne s'est pas modifiée. Le bilan bénéfices/risques des médicaments contenant de l'amfépramone reste inchangé.»

29 Le rapport Picon-Abadie, établi le 4 juin 1998, énonce:

«Il n'y a aucune preuve clinique, épidémiologique ou expérimentale d'un lien quelconque entre l'amfépramone et la survenance d'une déficience valvulaire cardiaque. [...] L'efficacité de l'amfépramone dans le traitement de l'obésité ne s'est pas modifiée [...]»

30 Par lettres du 27 juillet 1998, le CSP a invité les titulaires d'AMM de médicaments contenant de l'amfépramone et de la phentermine à présenter leurs observations notamment sur le bilan bénéfices/risques de ces médicaments, à la lumière de la «note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control» approuvée par le CSP en décembre 1997 et entrée en vigueur en juin 1998 (lignes directrices sur les études cliniques de médicaments utilisés dans le cadre du contrôle du poids, ci-après les «lignes directrices du CSP»).

- 31 Au cours de sa réunion du 17 septembre 1998, le CSP a décidé de poursuivre les deux procédures relatives respectivement à l'amfépramone et à la phentermine de manière séparée, mais en même temps que la procédure ouverte le jour même en ce qui concerne notamment le clobenzorex, le fenproporex et la norpseudoéphrédine (voir, ci-après, point 62). Dans son rapport du 31 août 1999 concernant la phentermine (voir ci-après, point 55), le CSP motive cette décision par le fait que, d'une part, les médicaments ne constituent que l'un des facteurs dans le traitement de l'obésité et que, d'autre part, toutes les substances considérées présentent les mêmes caractéristiques pharmacologiques et ont les mêmes indications.
- 32 Un nouveau rapport complétant le rapport Picon-Abadie a été établi en avril 1999 (rapport Castot-Fosset Martinetti-Saint-Raymond). Ce dernier conclut:

«[...] amfépramone ne répond pas aux critères d'une thérapie efficace dans le traitement de l'obésité. Eu égard aux risques en matière de tolérance et de dépendance physiologique, l'amfépramone peut uniquement être utilisée durant une période inférieure à trois mois, ce qui est incompatible avec les lignes directrices actuelles recommandant un traitement à long terme. En raison de l'absence d'efficacité thérapeutique et des risques liés à un traitement à long terme (au-delà de trois mois), l'amfépramone présente un rapport bénéfices/risques négatif.»

- 33 Le 12 avril 1999, le P^r Winkler a communiqué aux membres du CSP un document de travail qui rappelle l'appréciation négative du bilan bénéfices/risques des substances considérées, faite dans les rapports d'évaluation établis pour l'amfépramone (susvisés), pour la phentermine (voir, ci-après, points 47 et suivants) et, également, pour le clobenzorex, le fenproporex et la norpseudoéphrédine (voir, ci-après, points 61 et suivants), et qui synthétise les observations orales des titulaires d'AMM concernés. S'agissant en particulier de l'efficacité de ces substances, il ressort de ce document de travail que, dans le cadre d'une première question orale, ces derniers avaient été invités à fournir des données montrant que les substances considérées permettent d'obtenir soit une perte de

poids à long terme, et par conséquent un bénéfice thérapeutique (à savoir une diminution de la morbidité ou de la mortalité ou une amélioration de la qualité de vie), soit une perte de poids à court terme comportant des avantages à long terme dans le cadre d'un programme de traitement de l'obésité. Par ailleurs, dans ce document, le P^r Winkler réfute l'argument avancé par les titulaires des AMM, relatif à l'absence de développements nouveaux concernant la sécurité et l'efficacité des substances considérées. Il invoque l'évolution des critères d'appréciation, en se fondant sur les lignes directrices du CSP et sur les nouvelles lignes directrices nationales, pour affirmer qu'il existe désormais un «consensus général» sur le fait que le traitement de l'obésité nécessite une perte de poids significative à long terme (pendant plus d'un an). Les médicaments contenant de telles substances ne seraient dès lors efficaces que s'ils peuvent être employés à long terme ou si leur emploi à court terme entraîne une perte de poids significative et durable. En outre, le P^r Winkler relève que la mise sur le marché de nouvelles substances pharmaceutiques, à savoir l'orlistat et la sibutramine, apparemment appropriées pour un traitement à long terme, confirme que le domaine des anorexigènes s'est modifié en quelques années. Enfin, il conteste la pertinence de deux nouvelles études, l'«étude Trenker» relative à l'amfépramone réalisée par le P^r Rottiers (1999) et l'étude réalisée par le P^r Caterson et autres en ce qui concerne la phentermine, visant à démontrer l'efficacité à long terme de ces substances.

- 34 Le 22 avril 1999, le CSP a rendu son avis (CPMP/969/99) sur l'évaluation scientifique des médicaments contenant de l'amfépramone et a recommandé le retrait des AMM de ces médicaments.
- 35 Les requérantes ont formé des recours administratifs devant le CSP contre cet avis, en vertu de l'article 13, paragraphe 4, deuxième phrase, de la directive 75/319.
- 36 Dans leur rapport du 17 août 1999 concernant l'amfépramone, le rapporteur et le corapporteur dans la procédure de recours, les P^{rs} Garattini et de Andres-Trelles, ont recommandé le retrait, du marché, des médicaments contenant de l'amfépramone. Ils soulignaient notamment que des risques très élevés peuvent être

acceptés lorsqu'ils sont compensés par des bénéfices. Si le bénéfice attendu est quasi insignifiant aucun niveau de risque potentiellement important ne saurait être admis.

37 Le 27 août 1999, les requérantes ont proposé de procéder à des essais cliniques supplémentaires en ce qui concerne l'amfépramone.

38 Dans son avis final du 31 août 1999 (CPMP/2163/99), le CSP a rejeté les recours des requérantes en recommandant, sur la base d'une analyse du bilan bénéfices/risques, de retirer les AMM des médicaments contenant de l'amfépramone.

39 Dans ses conclusions scientifiques annexées à cet avis, le CSP constate:

«Une efficacité thérapeutique dans le traitement de l'obésité nécessite une perte de poids significative et durable (pendant une durée d'au moins une année). Cette observation fondée sur une accumulation de connaissances scientifiques acquises au fil des années figure dans les recommandations médicales en vigueur. Elle est reflétée par exemple dans [les lignes directrices du CSP], dans la ligne directrice écossaise (novembre 1996), dans une ligne directrice du Royal College of Physicians (1998) et dans une autre de l'American Society for Clinical Nutrition (1998).»

40 Le CSP relève que, selon la plupart des études disponibles sur l'amfépramone, cette substance, associée à un régime alimentaire hypocalorique, induit une perte de poids plus importante que le placebo. Toutefois, son effet moyen serait modeste, n'excédant jamais 5,1 kg quelle que soit la durée du traitement. Par ailleurs, aucun effet spécifique sur des facteurs de risque connus de l'obésité n'aurait été démontré. De plus, la reprise du poids serait rapide après

l'interruption du traitement et aucune étude contrôlée ne prouverait qu'un effet limité à court terme apporte un bénéfice clinique dans le cadre d'un programme de traitement de l'obésité. Quant à l'«étude Trenker» relative à l'amfépramone, elle ne démontrerait pas l'efficacité d'un traitement à l'amfépramone pendant douze mois compte tenu, d'une part, du nombre réduit de patients inclus (29 dans le groupe amfépramone), du taux de sorties d'essais élevé (25 %) et des groupes déséquilibrés et, d'autre part, de la perte de poids modeste. Le CSP conclut:

«En ce qui concerne l'efficacité, bien que l'obésité soit considérée à l'heure actuelle comme une affection chronique et que son traitement doive être envisagé comme une stratégie à long terme, l'amfépramone ne semble produire que des pertes de poids modestes et à court terme, dont la pertinence est incertaine et non démontrée pour le devenir de cette affection. Son efficacité à long terme n'a pas été prouvée.»

- 41 Pour ce qui est de la sécurité de cette substance, le CSP rappelle pour l'essentiel les effets indésirables déjà pris en considération dans la décision du 9 décembre 1996.
- 42 En ce qui concerne en particulier le risque d'HPP, il rappelle que, dans ses avis du 17 juillet 1996 (voir, ci-dessus, points 23 et 24), il s'était fondé sur l'étude IPPH pour conclure que le risque d'apparition d'une HPP peut être dû à un effet de classe des substances de type amphétaminique. Toutefois, des données publiées ultérieurement auraient montré que cette étude n'était pas concluante à cet égard. Relevant que «plusieurs cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive associée à l'amfépramone ont été rapportés dans le cadre de la notification spontanée», il constate:

«[...] en l'absence de preuves épidémiologiques plus formelles, la possibilité d'un risque accru [d'hypertension artérielle pulmonaire] en association à l'amfépramone ne peut être ni confirmée ni infirmée à l'heure actuelle.»

- 43 Enfin, après avoir indiqué que 25 cas de valvulopathies cardiaques en relation avec la prise d'amfépramone, essentiellement en association avec la fenfluramine ou la dexfenfluramine, ont été notifiés spontanément, il conclut:

«Il semblerait que l'utilisation de l'amfépramone en monothérapie n'augmente pas le risque de valvulopathies cardiaques, mais, comme c'est souvent le cas en l'absence d'études épidémiologiques spécifiques, cette possibilité ne peut être catégoriquement exclue.»

- 44 Quant au bilan bénéfices/risques, le CSP estime que, «à partir des preuves disponibles sur l'efficacité [de l'amfépramone], il n'est plus possible de considérer que l'amfépramone [a] une efficacité thérapeutique dans le traitement de l'obésité ni (en conséquence) que son rapport bénéfices/risques [est] positif».

- 45 Dans une opinion divergente annexée à l'avis final du CSP du 31 août 1999, quatre membres de ce comité, le P^r Hildebrandt, le D^r Haase, le P^r Odland et le D^r Sjöberg, se sont prononcés en faveur de la suspension plutôt que du retrait des AMM des médicaments contenant de l'amfépramone, compte tenu du fait que «l'obésité représente un problème de santé significatif». Soulignant, d'une part, l'absence de préoccupations sérieuses nouvelles concernant la sécurité, depuis l'avis du CSP du 17 juillet 1996, et, d'autre part, l'absence de données relatives à l'efficacité à long terme de l'amfépramone, ils invoquent en particulier la nécessité, eu égard aux «lignes directrices récentes en matière de traitement de l'obésité», de procéder à des essais cliniques, afin de rassembler des données à long terme (durant une période supérieure à un an) relatives à l'efficacité et à la sécurité de la substance en cause.

- 46 Le 9 mars 2000, la Commission a arrêté la décision attaquée C (2000) 453.

Décision C (2000) 452, concernant le retrait des AMM des médicaments qui contiennent de la phentermine, attaquée dans les affaires T-132/00 et T-137/00

- 47 Le 19 novembre 1997, le CSP a ouvert la procédure prévue à l'article 13 de la directive 75/319, en ce qui concerne la phentermine utilisée en monothérapie, à la suite de sa saisine par le ministère des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement belge (voir, ci-dessus, point 26).
- 48 Dans son rapport concernant la phentermine établi lors de sa réunion qui a eu lieu du 12 au 14 mai 1998, au cours de laquelle le corapporteur, le P^r Hildebrandt, a présenté son projet de rapport scientifique, le groupe de travail «pharmacovigilance» conclut, comme pour l'amfépramone (voir, ci-dessus, point 28), que l'évaluation de l'efficacité de cette substance ne s'était pas modifiée depuis l'avis du CSP du 17 juillet 1996.
- 49 Dans son rapport scientifique définitif sur la phentermine du 12 avril 1999, le corapporteur conclut que cette substance présente un bilan bénéfices/risques «non satisfaisant». S'agissant des bénéfices, il relève que l'efficacité de la phentermine comme traitement adjuvant de l'obésité a été démontrée dans un petit nombre d'études incluant un nombre relativement faible de patients et ne répondant plus aux critères actuels. La perte de poids obtenue serait modeste et il n'existerait pas de données relatives aux effets à long terme de la phentermine et, a fortiori, au maintien de la réduction pondérale. La plupart des conditions de base requises dans les lignes directrices du CSP ne seraient donc pas remplies.
- 50 À la même date, le document de travail établi par le P^r Winkler, susvisé (point 33), a été communiqué aux membres du CSP.

- 51 Dans son avis du 22 avril 1999 concernant la phentermine (CPMP/968/99), le CSP a recommandé le retrait des AMM des médicaments contenant cette substance. Les requérantes ont formé un recours administratif devant le CSP contre cet avis.
- 52 Par lettre du 13 août 1999, les titulaires d'AMM de médicaments contenant de la phentermine ont également proposé de procéder à des essais cliniques concernant l'efficacité à long terme de cette substance.
- 53 Dans leur rapport du 17 août 1999 concernant la phentermine, le rapporteur et le corapporteur dans la procédure de recours, les P^{rs} Garattini et de Andres-Trelles, préconisent de recommander le retrait de ces AMM. Ils font notamment observer que la meilleure preuve disponible de l'efficacité de la phentermine au cours d'une utilisation à long terme (mais durant 36 semaines seulement) était fournie par le rapport du D^r Munro et autres, de 1968. Toutefois, selon cette étude, la perte de poids serait inférieure à 10 % du poids initial, concernerait uniquement un faible pourcentage des patients et tendrait à diminuer avec la durée du traitement. De plus, la reprise de poids à la fin du traitement pourrait aller au-delà du poids initial. Il n'existerait pas d'études portant sur un traitement supérieur à 36 semaines. Les résultats disponibles ne constitueraient pas une preuve suffisante de l'efficacité à long terme de la phentermine.
- 54 Le 31 août 1999, le CSP a émis son avis final concernant la phentermine, dans lequel il recommande de retirer les AMM des médicaments contenant cette substance au motif qu'elle présente un bilan bénéfices/risques défavorable. Il se fonde, pour l'essentiel, sur les mêmes motifs que ceux formulés dans son avis final concernant l'amfépramone (voir, ci-dessus, points 39 à 44). Ces deux avis ont donné lieu à des opinions divergentes similaires (voir, ci-dessus, point 45).
- 55 Dans ses conclusions scientifiques annexées à son avis final concernant la phentermine, ainsi que dans son rapport du 31 août 1999 concernant cette

substance, le CSP rappelle d'abord pour l'essentiel que, selon les lignes directrices les plus récentes, l'efficacité thérapeutique présuppose une perte de poids significative et durable (pendant une durée d'au moins une année). En ce qui concerne plus spécialement la phentermine, il précise que, selon un certain nombre d'études à court terme, «la phentermine ne permet d'obtenir qu'une légère perte de poids». Par ailleurs, aucune étude ne serait disponible en ce qui concerne les effets de la phentermine sur les facteurs de risque de l'obésité. La nouvelle étude invoquée par certains titulaires d'AMM n'apporterait aucune information supplémentaire pertinente. De plus, la reprise du poids serait rapide après l'interruption du traitement et aucune étude contrôlée ne prouve qu'un effet limité à court terme apporte un bénéfice clinique dans le cadre d'un programme de traitement de l'obésité. Le CSP conclut dès lors à l'absence d'efficacité de la phentermine, dans des termes analogues à ceux employés en ce qui concerne l'amfépramone (voir, ci-dessus, point 40, in fine).

- 56 Pour ce qui est de la sécurité, le CSP rappelle également les effets indésirables des substances considérées, déjà pris en considération par la Commission dans sa décision du 9 décembre 1996.
- 57 Toutefois, en ce qui concerne le risque d'HPP, le CSP admet que la phentermine ne faisait pas partie des substances examinées dans l'étude IPPH, sur laquelle il s'était fondé dans son avis du 17 juillet 1996, et que «par conséquent une preuve formelle provenant d'études épidémiologiques fait défaut». Relevant que plusieurs cas associés à la phentermine ont été rapportés, il suggère que, à défaut de preuve de l'absence d'association entre la phentermine et cette affection, «la possibilité d'un risque accru [d'HPP] ne peut être exclue».
- 58 En ce qui concerne le risque de valvulopathie cardiaque, le CSP relève que la Food and Drug Administration (agence américaine de l'alimentation et du médicament, ci-après la «FDA») a communiqué, en 1997, de nombreux cas de valvulopathies cardiaques chez des patients recevant une association de fenfluramine et de phentermine, puis cinq cas de valvulopathie cardiaque associés à la phentermine utilisée en monothérapie. Dans deux cas, la durée du traitement était inférieure à

trois mois. Dans l'Union européenne, seuls dix cas, en Belgique, liés à une association de phentermine et d'autres anorexigènes, auraient été signalés aux systèmes de pharmacovigilance. Le CSP en déduit que, «même s'il n'existe pas suffisamment de preuves pour affirmer que la phentermine augmente le risque de valvulopathies cardiaques, une telle hypothèse ne peut être exclue pour le moment».

- 59 Le CSP conclut, comme pour l'amfépramone (voir, ci-dessus, point 44), que la phentermine présente un bilan bénéfices/risques défavorable, en raison de son absence d'efficacité.
- 60 Le 9 mars 2000, la Commission a arrêté la décision attaquée C (2000) 452.

Décision C (2000) 608, concernant le retrait des AMM des médicaments qui contiennent notamment du clobenzorex, du fenproporex et de la norpseudoéphédrine, attaquée dans les affaires T-83/00, T-84/00 et T-85/00

- 61 Dans sa lettre au CSP du 31 août 1998, faisant suite à la saisine de ce comité en ce qui concerne la phentermine et l'amfépramone, susvisée (point 26), le ministère du Travail, de la Santé et des Affaires sociales autrichien a relevé que le clobenzorex, le fenbutrazate, le fenproporex, le mazindol, le méfénorex, la norpseudoéphédrine, la phenmétrazine, la phendimétrazine et la propylhexédrine appartiennent au même groupe d'anorexigènes apparentés à l'amphétamine. Il a ajouté qu'il était probable que toutes ces substances présentent les mêmes propriétés ainsi que les mêmes effets secondaires, et a demandé au CSP d'émettre un avis motivé, au titre de l'article 15 bis de la directive 75/319, en ce qui concerne l'ensemble des médicaments contenant ces substances. Il faisait observer que les développements récents concernant l'efficacité des anorexigènes, à savoir des décisions du CSP relatives à de nouveaux médicaments anti-obésité, les lignes directrices du CSP et les déficiences valvulaires cardiaques signalées par le gouvernement belge, justifiaient une réévaluation du bilan bénéfices/risques de ces substances.

- 62 Le 17 septembre 1998, le CSP a ouvert la procédure prévue à l'article 13 de la directive 75/319, en ce qui concerne les substances visées par la demande autrichienne.
- 63 Le rapporteur et les corapporteurs ont présenté leurs rapports scientifiques d'évaluation concernant ces substances. Le 12 avril 1999, le document de travail établi par le P^r Winkler, susvisé (point 33), a été communiqué aux membres du CSP.
- 64 Le 22 avril 1999, le CSP a rendu un avis sur les substances considérées dans lequel il recommande le retrait des AMM des médicaments renfermant de telles substances. Les requérantes ont formé un recours administratif devant le CSP contre cet avis.
- 65 Le 27 août 1999, les requérantes ont proposé de procéder à des essais cliniques supplémentaires, en conformité avec la «ligne directrice la plus récente du CSP».
- 66 Dans son avis final du 31 août 1999 (CPMP/2164/99), le CSP rejette les recours des requérantes, en recommandant, sur la base d'une analyse du bilan bénéfices/risques, de retirer les AMM des médicaments contenant notamment du clobenzorex, du fenproporex et de la norpseudoéphédrine. Cet avis a fait l'objet d'une opinion divergente analogue à celles annexées aux avis concernant respectivement l'amfépramone et la phentermine (voir, ci-dessus, point 45).
- 67 Dans ses conclusions scientifiques annexées à cet avis, le CSP rappelle en substance, dans les mêmes termes que dans ses avis concernant l'amfépramone et

la phentermine (voir, ci-dessus, points 39 et 55), que, selon les lignes directrices les plus récentes, l'efficacité thérapeutique dans le traitement de l'obésité suppose une perte de poids significative et durable, pendant une période d'une année au moins.

- 68 Il relève qu'il y a très peu d'études en double aveugle avec placebo démontrant que les substances de type amphétaminique permettent d'obtenir une perte de poids au moins durant une courte période et de manière limitée. L'administration de doses plus élevées induirait une réduction pondérale plus prononcée, mais s'accompagnerait toutefois d'effets indésirables significatifs. En l'espace de quelques semaines de traitement, on assisterait au développement d'une tolérance pharmacologique. De plus, la reprise du poids serait rapide après l'interruption du traitement et aucune étude contrôlée ne prouverait qu'un effet limité à court terme apporte un bénéfice clinique dans le cadre d'un traitement de l'obésité. Par ailleurs, en raison du risque de dépendance associé aux substances examinées, aucune étude n'aurait pu être réalisée pour déterminer si ces substances induisent, au-delà de trois mois, une réduction pondérale à long terme. Le CSP conclut que, en l'état actuel des connaissances scientifiques et des «recommandations médicales» en matière de traitement de l'obésité, l'effet thérapeutique des substances examinées fait défaut lorsqu'elles sont utilisées durant une période maximale de trois mois. Comme une prescription au-delà d'une telle période ne saurait être admise, l'utilisation à long terme de ces substances n'est pas pertinente.
- 69 Pour ce qui est de la sécurité, le CSP rappelle les effets indésirables des substances considérées déjà relevés dans la décision du 9 décembre 1996.
- 70 En ce qui concerne plus spécialement le risque d'HPP, le CSP relève, comme pour l'amfépramone (voir, ci-dessus, point 42), que, selon des données publiées

ultérieurement, l'étude IPPH, sur laquelle il s'était fondé dans son avis du 17 juillet 1996 pour conclure à l'existence d'un tel risque, n'était pas concluante à cet égard. En ce qui concerne ce risque, il énonce:

«[...] compte tenu des informations provenant de la notification spontanée, et en raison de l'absence de preuves épidémiologiques plus formelles, le CSP a conclu qu'on ne peut exclure à l'heure actuelle la possibilité d'un risque accru d'HPP associée à ces principes actifs.»

- 71 Enfin, pour ce qui est du risque de valvulopathie cardiaque, le CSP affirme qu'aucun cas n'a été rapporté en ce qui concerne les substances examinées dans l'avis. Il constate qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve d'un lien entre des valvulopathies cardiaques et l'administration de ces substances.
- 72 Le CSP conclut, comme pour l'amfépramone et la phentermine, que les substances évaluées présentent un rapport bénéfices/risques défavorable, en raison de leur absence d'efficacité (voir, ci-dessus, point 44).
- 73 Le 9 mars 2000, la Commission a arrêté la décision C (2000) 608.

Procédure

- 74 Par requêtes déposées au greffe du Tribunal respectivement le 30 mars, les 3 et 6 avril et les 17, 22 et 25 mai 2000, les requérantes ont formé les présents recours.

- 75 Par actes séparés, déposés au greffe du Tribunal le même jour que les demandes principales, elles ont présenté huit demandes de sursis à l'exécution des trois décisions attaquées.
- 76 Par ordonnance du 28 juin 2000, Artegodan/Commission (T-74/00 R, Rec. p. II-2583), le président du Tribunal a ordonné le sursis à l'exécution de la décision C (2000) 453 en ce qui concerne la partie requérante Artegodan. Aucun pourvoi n'a été introduit contre cette ordonnance.
- 77 Par ordonnance du 19 octobre 2000, Trenker/Commission (T-141/00 R, Rec. p. II-3313), et par six autres ordonnances du 31 octobre 2000, Bruno Farmaceutici e.a./Commission (T-76/00 R, Rec. p. II-3557), Schuck/Commission (T-83/00 R II, Rec. p. II-3585), Roussel et Roussel Diamant/Commission (T-84/00 R, Rec. p. II-3591), Roussel et Roussel Iberica/Commission (T-85/00 R, Rec. p. II-3613), Gerot Pharmazeutika/Commission (T-132/00 R, Rec. p. II-3635), Cambridge Healthcare Supplies/Commission (T-137/00 R, Rec. p. II-3653), le président du Tribunal a également ordonné le sursis à l'exécution des trois décisions attaquées en ce qui concerne les parties requérantes. Ces sept ordonnances ont fait l'objet de pourvois formés par la Commission. Par ordonnances du 11 avril 2001, Commission/Trenker [C-459/00 P(R), Rec. p. I-2823], Commission/Cambridge Healthcare Supplies [C-471/00 P(R), Rec. p. I-2865], Commission/Bruno Farmaceutici e.a. [C-474/00 P(R), Rec. p. I-2909], Commission/Schuck [C-476/00 P(R), Rec. p. I-2995], Commission/Roussel et Roussel Diamant [C-477/00 P(R), Rec. p. I-3037], Commission/Roussel et Roussel Iberica [C-478/00 P(R), Rec. p. I-3079], et Commission/Gerot Pharmazeutika, [C-479/00 P(R), Rec. p. I-3121], le président de la Cour a annulé ces ordonnances du Tribunal et a rejeté les demandes en référé.
- 78 Dans l'affaire Artegodan/Commission (T-74/00 R), la Commission a sollicité, par demande enregistrée au greffe du Tribunal le 20 avril 2001, le retrait, au titre de l'article 108 du règlement de procédure du Tribunal, de l'ordonnance du président du Tribunal du 28 juin 2000, susvisée. Par ordonnance du 5 septembre 2001 (Rec. p. II-2367), le président du Tribunal a rejeté cette demande. Le

13 novembre 2001, la Commission a formé un pourvoi contre cette ordonnance. Par ordonnance du 14 février 2002, Commission/Artegoda [C-440/01 P(R), Rec. p. I-1489], la Cour a annulé cette ordonnance du 5 septembre 2001 et a rapporté l'ordonnance du 28 juin 2000, susvisée, mettant ainsi fin au sursis à l'exécution de la décision attaquée [C (2000) 453] en ce qui concerne Artégoda.

- 79 La requérante dans l'affaire T-141/00 avait demandé, dans la requête, la jonction de cette affaire et de l'affaire T-76/00. Par ordonnance du 23 juillet 2001, le président de la deuxième chambre a ordonné, après avoir entendu l'ensemble des parties, la jonction, aux fins de la procédure orale et de l'arrêt, des affaires T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00.
- 80 Par décision du 14 mars 2002, le Tribunal a renvoyé les affaires devant la deuxième chambre élargie, conformément à l'article 51, paragraphe 1, de son règlement de procédure.
- 81 Par ordonnance du 25 avril 2002, le président de la deuxième chambre élargie a ordonné, après avoir entendu l'ensemble des parties, la jonction des affaires susmentionnées et de l'affaire T-147/00, aux fins de la procédure orale.
- 82 Sur rapport du juge rapporteur, le Tribunal (deuxième chambre élargie) a ouvert la procédure orale. Dans le cadre des mesures d'organisation de la procédure, les parties ont été invitées à répondre à certaines questions écrites du Tribunal et à produire certains documents. Elles ont déféré à ces demandes.
- 83 Les parties ont été entendues en leurs plaidoiries et en leurs réponses aux questions du Tribunal lors de l'audience qui s'est déroulée les 7 et 8 mai 2002. Au cours de cette audience, les experts assistant les parties ont également été entendus, notamment à la demande de celles-ci.

Conclusions des parties

84 Dans l'affaire T-74/00, la requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

- annuler la décision C (2000) 453 de la Commission, du 9 mars 2000;
- subsidiairement, annuler cette décision en ce qu'elle impose en son article 1^{er}, en relation avec son annexe I, à la République fédérale d'Allemagne de retirer l'AMM du médicament «Tenuate Retard», contenant de l'amfépramone, commercialisé par la requérante;
- condamner la défenderesse aux dépens.

85 Dans l'affaire T-76/00, les requérantes concluent à ce qu'il plaise au Tribunal:

- annuler la décision C (2000) 453 de la Commission, du 9 mars 2000;
- subsidiairement, annuler cette décision en ce qu'elle impose, en son article 1^{er}, en relation avec son annexe I, au royaume de Belgique, au royaume de Danemark, à la République fédérale d'Allemagne, au Royaume-Uni de

Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, à la République française, à la République italienne, au grand-duché de Luxembourg, à la république d'Autriche et au royaume d'Espagne de retirer les AMM des médicaments contenant de l'amfépramone commercialisés par les requérantes;

— condamner la défenderesse aux dépens.

86 Dans l'affaire T-141/00, la requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— annuler la décision C (2000) 453 de la Commission, du 9 mars 2000;

— condamner la défenderesse aux dépens.

87 Dans l'affaire T-83/00, la requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— annuler la décision C (2000) 608 de la Commission, du 9 mars 2000;

— subsidiairement, annuler cette décision en ce qu'elle impose, en son article 1^{er}, en relation avec son annexe I, à la République fédérale d'Allemagne de retirer les AMM du médicament contenant de la norpseudoéphédrine, commercialisé par la requérante;

- condamner la défenderesse aux dépens.

88 Dans l'affaire T-84/00, les requérantes concluent à ce qu'il plaise au Tribunal:

- annuler la décision C (2000) 608 de la Commission, du 9 mars 2000;
- subsidiairement, annuler cette décision en ce qu'elle impose, en son article 1^{er}, en relation avec son annexe I, à la République française et à la République portugaise de retirer les AMM des médicaments contenant du clobenzorex commercialisés par les requérantes;
- condamner la défenderesse aux dépens.

89 Dans l'affaire T-85/00, les requérantes concluent à ce qu'il plaise au Tribunal:

- annuler la décision C (2000) 608 de la Commission, du 9 mars 2000;
- subsidiairement, annuler cette décision en ce qu'elle impose, en son article 1^{er}, en relation avec son annexe I, au royaume d'Espagne et à la République portugaise de retirer les AMM des médicaments contenant du fenproporex, commercialisés par les requérantes;

— condamner la défenderesse aux dépens.

90 Dans l'affaire T-132/00, la requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— annuler la décision C (2000) 452 de la Commission, du 9 mars 2000;

— subsidiairement, annuler cette décision en ce qu'elle impose, en son article 1^{er}, en relation avec son annexe I, à la république d'Autriche de retirer les AMM du médicament «Adipex Retard-Kapseln», contenant de la phentermine, commercialisé par la requérante;

— condamner la défenderesse aux dépens.

91 Dans l'affaire T-137/00, la requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— annuler la décision C (2000) 452 de la Commission, du 9 mars 2000;

— condamner la défenderesse aux dépens.

92 Dans les huit affaires jointes, la défenderesse conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— rejeter les recours;

— condamner les requérantes aux dépens.

En droit

93 À l'appui de leurs demandes en annulation, les requérantes invoquent une série de moyens qu'il convient de qualifier et de regrouper comme suit: en premier lieu, l'incompétence de la Commission et, en deuxième lieu, la violation des articles 11 et 21 de la directive 65/65, de l'article 15 bis de la directive 75/319 et des principes de non-rétroactivité, de sécurité juridique et de proportionnalité, ainsi que la violation des formes substantielles, l'erreur manifeste d'appréciation et le détournement de pouvoir. Par ailleurs, les requérantes invoquent, en troisième lieu, la prétendue modification de l'objet des procédures d'arbitrage entamées par la demande du royaume de Belgique; en quatrième lieu, la méconnaissance des délais prescrits par les articles 13 et 14 de la directive 75/319; en cinquième lieu, la violation du droit des entreprises concernées d'être entendues; en sixième lieu, la violation de certaines dispositions de la directive 75/318; en septième lieu, la violation de l'obligation de motivation.

1. Sur le moyen tiré de l'incompétence de la Commission pour prendre les décisions attaquées

Moyens et arguments des parties

- ⁹⁴ L'ensemble des requérantes soutient que la Commission n'était pas compétente pour adopter les décisions attaquées. Elles allèguent que les AMM des médicaments considérés sont purement nationales, de sorte que l'article 15 bis de la directive 75/319 ne lui offre pas de base juridique valable pour prendre ces décisions. En effet, cet article ne permettrait à un État membre d'entamer la procédure décisionnelle communautaire prévue aux articles 13 et 14 de la directive 75/319 qu'en ce qui concerne les autorisations octroyées selon les dispositions du chapitre III de cette directive.
- ⁹⁵ Les requérantes soulignent à cet égard que trois procédures d'AMM des médicaments coexistent dans la Communauté: la procédure d'autorisation par les autorités nationales compétentes, prévue par l'article 3, paragraphe 1, de la directive 65/65, la procédure communautaire décentralisée, instituée par le chapitre III de la directive 75/319, et, enfin, la procédure communautaire centralisée instaurée par le règlement n° 2309/93.
- ⁹⁶ En l'espèce, contrairement à la thèse de la Commission, la circonstance que les AMM nationales en cause ont été complétées par la décision du 9 décembre 1996, à l'issue d'une procédure fondée sur l'article 12 de la directive 75/319, ne permettrait pas de considérer qu'elles ont été octroyées selon les dispositions du chapitre III de cette directive et qu'elles relèvent, de ce fait, du champ d'application de l'article 15 bis.

- 97 Dans la décision du 9 décembre 1996, la Commission se serait limitée à modifier certaines des données contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. À supposer même que cette décision ait partiellement harmonisé les AMM des médicaments en cause, une telle harmonisation ne saurait être assimilée à l'octroi d'une AMM au titre des dispositions du chapitre III de la directive 75/319.
- 98 Les requérantes dans les affaires T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00 et T-141/00 font valoir que l'article 15 bis de la directive 75/319 énonce clairement que la procédure d'arbitrage communautaire qu'il prévoit s'applique uniquement en ce qui concerne les AMM octroyées selon la procédure de reconnaissance mutuelle, visée à l'article 9 de cette directive. Dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, l'article 15 bis viserait à garantir que l'harmonisation réalisée lors de la délivrance d'une AMM par la voie de la reconnaissance mutuelle sera maintenue, si une modification ultérieure ou le retrait de cette AMM apparaît nécessaire à un État membre, pour des raisons de protection de la santé publique. Dans ce système, les AMM n'ayant pas fait l'objet d'une reconnaissance mutuelle seraient purement nationales et ne pourraient donc en aucun cas faire l'objet d'une procédure d'arbitrage communautaire au titre de cet article.
- 99 La requérante dans l'affaire T-74/00 est d'avis que l'article 15 bis de la directive 75/319 vise les AMM accordées par la voie de la reconnaissance mutuelle, conformément à l'article 9 de cette directive, ou selon les procédures respectivement prévues par les articles 10 et 11 de ladite directive. En revanche, la procédure de consultation du CSP instituée par l'article 12 de cette même directive ne saurait aboutir à une «autorisation octroyée selon les dispositions [du chapitre III]».
- 100 La requérante dans l'affaire T-137/00 estime, pour sa part, que les articles 15 et 15 bis de la directive 75/319 instaurent des procédures d'arbitrage obligatoires dans les cas où une AMM a été accordée par la voie de la reconnaissance mutuelle ou à la suite de la saisine du CSP au titre des articles 10, 11 ou 12 de cette même directive. Elle fait valoir que, par l'intervention du CSP, «l'octroi de l'autorisation

a déjà atteint un certain degré d'harmonisation». Il serait dès lors logique que l'AMM puisse uniquement être modifiée, suspendue ou retirée par une décision uniforme à l'intérieur de la Communauté. En revanche, les États membres resteraient compétents pour modifier, suspendre ou retirer une AMM octroyée à l'issue d'une procédure purement nationale, même si cette autorisation a déjà fait l'objet d'une modification après avis du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319. Ils disposeraient, dans ce cadre, de la faculté de saisir le CSP en application des articles 11 et 12 de cette directive, en vue de recueillir un avis consultatif.

- 101 À l'appui de leurs thèses respectives, les requérantes dans les affaires T-74/00 et T-137/00 allèguent que l'article 12 de la directive 75/319 ne permet pas de procéder à une harmonisation même partielle des autorisations nationales de mise sur le marché. En effet, cet article n'habiliterait pas la Commission à adopter une décision contraignante. Tout comme les articles 10 et 11 de la même directive, il se limiterait à prévoir, de manière expresse, la consultation du CSP selon la procédure instituée par l'article 13 de cette directive. La décision du 9 décembre 1996 serait dès lors illégale et ne pourrait pas constituer le fondement de la compétence de la Commission au titre de l'article 15 bis de ladite directive.
- 102 En réponse à une question du Tribunal, lors de l'audience, l'ensemble des requérantes a rappelé que les articles 15 et 15 bis de la directive 75/319 prévoient expressément l'application des procédures régies par les articles 13 et 14 de cette directive. Dans ce contexte, l'absence de renvoi, par les articles 10, 11 et 12 de la directive 75/319, à la procédure décisionnelle régie par l'article 14, ne constituerait pas une lacune rédactionnelle, comme en attesterait la rédaction strictement identique des articles correspondants du code.
- 103 De surcroît, dans l'affaire T-74/00, la requérante ajoute que, compte tenu notamment de l'objet et de la finalité de l'article 15 bis de la directive 75/319, la procédure qu'il prévoit n'est pas applicable «par analogie», dans le cas d'AMM nationales partiellement modifiées au titre de l'article 12 de ladite directive. En effet, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle prévue par

l'article 9 de cette directive, l'ensemble des renseignements et documents visés aux articles 4, 4 bis et 4 ter de la directive 65/65 — qui avaient été communiqués à l'autorité compétente d'un État membre afin d'obtenir une autorisation nationale de mise sur le marché — est transmis, en vertu de l'article 9, paragraphe 1, de la directive 75/319, aux autorités compétentes des États membres saisies de demandes tendant à la reconnaissance de l'autorisation nationale initiale. C'est «l'examen concordant» de cette ample documentation par les États membres qui justifie, selon la requérante, la procédure d'arbitrage prévue par l'article 15 bis de la directive 75/319. Or, une telle justification ferait défaut dans le cas d'une autorisation purement nationale, modifiée au titre de l'article 12 de cette directive.

- 104 La Commission écarte cette argumentation. Il résulterait du libellé de l'article 15 bis de la directive 75/319, qui vise explicitement les autorisations octroyées selon les dispositions du chapitre III — lequel comporte les articles 8 à 15 ter —, que cet article ne se rapporte pas uniquement aux AMM accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle prévue à l'article 9 de cette même directive, mais couvre également les AMM harmonisées au titre de l'article 12 de ladite directive.
- 105 En outre, l'interprétation téléologique de l'article 15 bis de la directive 75/319 confirmerait qu'une AMM harmonisée au titre de l'article 12 de cette directive relève du champ d'application de cet article 15 bis. En effet, tout comme les articles 15 et 15 ter de la même directive, l'article 15 bis tendrait à exclure que des mesures nationales unilatérales ne remettent en question une évaluation uniforme de certains médicaments ou groupes de médicaments, en vue d'assurer la protection de la santé publique et de sauvegarder le marché unique.
- 106 En particulier, la finalité de l'article 15 bis s'opposerait à une interprétation restrictive excluant les harmonisations partielles du champ d'application de cet article. La Commission rappelle à cet égard qu'elle a précisé, au point 7 de sa communication 98/C 229/03, du 22 juillet 1998, concernant les procédures communautaires d'AMM des médicaments (JO C 229, p. 4), que «le principe de

la pérennisation de l'harmonisation ne se limite [...] pas aux produits ayant fait l'objet d'une reconnaissance mutuelle [...] ce principe couvr[ant] aussi tous les autres cas où un résumé des caractéristiques du produit a été entièrement ou partiellement harmonisé par une procédure communautaire».

- 107 En l'espèce, la décision du 9 décembre 1996, fondée sur l'article 12 de la directive 75/319, aurait partiellement harmonisé à l'échelle européenne les AMM nationales des médicaments contenant des substances visées par les décisions attaquées, en imposant aux États membres de modifier substantiellement le résumé des caractéristiques du produit relatif à ces médicaments. En effet, le résumé des caractéristiques du produit, visé à l'article 4 bis de la directive 65/65, constituerait le véritable objet d'une AMM d'un médicament. En particulier, les informations cliniques contenues dans ce résumé, en vertu de l'article 4 bis, point 5, de cette directive, représenteraient le moyen le plus direct d'assurer la sauvegarde de la santé publique, conformément à la finalité essentielle de la directive 65/65 (premier considérant). Les autorisations relatives aux médicaments en cause en l'espèce auraient ainsi été modifiées de manière substantielle et «radicale» par la décision du 9 décembre 1996.
- 108 La Commission conteste à cet égard l'argument des requérantes selon lequel sa décision du 9 décembre 1996 n'aurait pas harmonisé les AMM des médicaments en cause, au motif que l'article 12 de la directive 75/319 ne prévoirait pas l'application de la procédure décisionnelle régie par l'article 14 de cette directive. Elle allègue que les articles 13 et 14 de cette directive instaurent une procédure unique, dans la mesure où l'article 14, paragraphe 1, prévoit que la Commission prépare un projet de décision, après réception de l'avis du CSP qui lui est transmis en application de l'article 13, paragraphe 5.
- 109 Lors de l'audience, la Commission a ajouté, en réponse à une question du Tribunal, que l'ensemble des dispositions du chapitre III de la directive 75/319 doit être interprété au regard de la finalité définie à l'article 8 de cette directive, tendant à faciliter l'adoption par les États membres de décisions communes en ce qui concerne l'autorisation des médicaments. La poursuite de cet objectif se

concrétiserait par l'application automatique de la procédure décisionnelle prévue par l'article 14 de ladite directive, à la suite de la consultation du CSP conformément à l'article 13 de cette directive. Cet objectif serait corroboré par le quatrième considérant de la directive 93/39, énonçant en substance que, en cas de désaccord entre les États membres dans la procédure de reconnaissance mutuelle, le CSP doit être saisi afin d'aboutir à une décision unique, et par l'article 7 bis de la directive 65/65, imposant à un État membre, qui estime que l'AMM d'un médicament accordée par un autre État membre peut présenter un risque pour la santé publique, d'appliquer «les procédures prévues aux articles 10 à 14 de la directive 75/319». Le caractère indissociable des procédures prévues aux articles 13 et 14 — ainsi confirmé par l'article 7 bis de la directive 65/65 et le quatrième considérant de la directive 93/39, dans le cadre de l'article 10 de la directive 75/319 — serait également valable dans le cadre de l'article 12 de cette directive, parce que cet article vise «les cas particuliers présentant un intérêt communautaire». En l'espèce, la décision du 9 décembre 1996 aurait donc été valablement adoptée.

- 110 En tout état de cause, cette décision n'aurait pas été attaquée par les requérantes en temps utile, et sa régularité ne pourrait, dès lors, plus être contestée. L'harmonisation des AMM nationales réalisée en 1996 devrait donc être maintenue indépendamment de la question relative à l'interprétation de l'article 12 de la directive 75/319, laquelle serait en l'occurrence privée de pertinence. Dans ces conditions, le retrait de ces autorisations relevait en toute hypothèse, selon les réponses de la Commission aux questions du Tribunal lors de l'audience, de la compétence de cette institution au titre de l'article 15 bis de cette directive.
- 111 Enfin, la Commission fait valoir que la thèse des requérantes conduirait à une situation dans laquelle, en dépit d'une décision d'harmonisation communautaire au titre de l'article 12 de la directive 75/319, des médicaments pourraient continuer à être autorisés dans certains États membres et faire l'objet d'une décision de retrait d'AMM dans d'autres, ce qui serait incompatible avec un marché unique. En outre, cette thèse ne tiendrait pas compte du fait que, en tout état de cause, les États membres participent à la procédure instituée par l'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319, dans la mesure où ils sont représentés au sein du comité permanent des médicaments à usage humain.

Appréciation du Tribunal

- 112 Il convient de préciser, à titre liminaire, le régime juridique applicable aux AMM des médicaments visés par les décisions attaquées, au regard des principes de droit transitoire, puis de déterminer la portée juridique de la controverse relative à l'incidence de la décision du 9 décembre 1996, avant d'analyser les dispositions pertinentes du chapitre III de la directive 75/319, afin de déterminer si le retrait des autorisations en cause relevait de la compétence de la Commission.

Régime juridique des AMM des médicaments visés par les décisions attaquées au regard des principes de droit transitoire

- 113 Il est constant entre les parties que les AMM des médicaments visés par les décisions attaquées ont été octroyées et, le cas échéant, renouvelées, selon les procédures nationales respectivement applicables dans les divers États membres concernés, et non selon la procédure de reconnaissance mutuelle assortie de procédures d'arbitrage, prévue par le chapitre III de la directive 75/319.
- 114 En faisant abstraction de la décision du 9 décembre 1996, ces autorisations revêtaient ainsi un caractère purement national. Abstraction faite de cette décision, leur suspension, leur modification ou leur retrait relevaient dès lors, au moment de l'adoption des décisions attaquées, de la compétence exclusive des États membres concernés, laquelle présente, en principe, un caractère résiduel à la suite de l'institution de la procédure de reconnaissance mutuelle par la directive 93/39.
- 115 En effet, il convient de rappeler que, depuis le 1^{er} janvier 1998, seules coexistent dans la Communauté deux procédures autonomes et distinctes d'autorisation et de surveillance des médicaments: la procédure communautaire centralisée

instituée par le règlement n° 2309/93 et applicable depuis le 1^{er} janvier 1995, d'une part, et la «procédure communautaire décentralisée», selon la formule employée au septième considérant du règlement n° 2309/93, d'autre part. Cette dernière procédure, également applicable depuis le 1^{er} janvier 1995, a été instaurée, au chapitre III de la directive 75/319, sous la forme d'une procédure de reconnaissance mutuelle de l'AMM nationale initiale du médicament considéré — délivrée par l'État membre de référence selon les critères communs de qualité, de sécurité et d'efficacité énoncés par la directive 65/65 — assortie de procédures d'arbitrage communautaires, applicables en cas d'échec de la procédure de reconnaissance mutuelle et en ce qui concerne la gestion des AMM relevant de ce régime.

- 116 Dans ce contexte, en délimitant le champ d'application de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'article 9 de la directive 75/319, ainsi que les articles 7 et 7 bis de la directive 65/65, permettent de définir a contrario le domaine en principe résiduel de la compétence exclusive des États membres. Cette compétence exclusive se limite, depuis le 1^{er} janvier 1995, d'une part, à l'octroi et à la gestion des AMM des médicaments uniquement commercialisés dans un seul État membre et, d'autre part, à la gestion des autorisations purement nationales octroyées avant cette date ou au cours de la période de transition comprise entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 1997. En effet, les dispositions pertinentes du chapitre III de la directive 75/319 prévoient expressément l'application d'une procédure communautaire pour la gestion des seules autorisations octroyées selon les dispositions de ce chapitre. Par ailleurs, il ressort de l'article 4 de la directive 93/39, en relation avec l'article 7 bis de la directive 65/65, que, durant la période de transition, les États membres étaient compétents pour octroyer les AMM de médicaments déjà commercialisés dans un ou plusieurs autres États membres, lorsque le demandeur optait pour la procédure nationale d'AMM, plutôt que pour la procédure de reconnaissance mutuelle.
- 117 Le présent litige s'inscrit dans le cadre du système qui vient d'être décrit, applicable depuis le 1^{er} janvier 1995. En effet, selon les principes de droit transitoire, ce nouveau système avait vocation à s'appliquer immédiatement en ce qui concerne les effets futurs et la gestion ex nunc des AMM octroyées antérieurement (voir, en ce sens, arrêt de la Cour du 4 juillet 1973, *Westzucker*, 1/73, Rec. p. 723, point 5). En l'espèce, les autorisations nationales en cause ont donc été immédiatement soumises aux dispositions pertinentes de la directive 75/319, telles que modifiées par la directive 93/39.

- 118 En l'occurrence, l'incidence de la décision du 9 décembre 1996 sur la qualification de ces autorisations et, corrélativement, la compétence de la Commission pour adopter les décisions attaquées doivent, dès lors, être appréciées à la lumière de cette réglementation.

Portée juridique de la controverse relative à l'incidence de la décision du 9 décembre 1996

- 119 Il incombe au Tribunal de déterminer si, à la suite de leur modification conformément à la décision du 9 décembre 1996, les AMM des médicaments visés par les décisions attaquées relevaient du champ d'application de l'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319.

- 120 À cet égard, il convient de constater d'emblée que la Commission fait valoir à bon droit que cette modification portait sur un élément essentiel des autorisations susmentionnées (voir, ci-dessus, point 107). Celles-ci ont ainsi fait l'objet, en pratique, d'une harmonisation partielle, sans préjudice de la question de savoir si cette harmonisation résultait d'une décision contraignante valablement adoptée par la Commission.

- 121 L'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319 vise les AMM «octroyées selon les dispositions du [chapitre III]» de cette directive. Il prévoit en substance que la modification, la suspension ou le retrait de telles autorisations, à l'initiative d'un État membre en vue d'assurer la protection de la santé publique, relèvent de la compétence exclusive de la Commission, statuant après avis du CSP selon les procédures régies par les articles 13 et 14 de la directive 75/319. À l'inverse, la modification, la suspension et le retrait des AMM qui ne relèvent pas du champ de l'article 15 bis demeurent en principe soumis à la compétence exclusive des États membres.

- ¹²² En l'espèce, les requérantes soutiennent, en substance, que des autorisations nationales, harmonisées dans le cadre d'une procédure fondée sur l'article 12 de la directive 75/319, continuent de relever de la compétence exclusive des États membres.
- ¹²³ Quant à la défenderesse, elle s'appuie notamment sur sa communication du 22 juillet 1998 pour affirmer que la gestion de ces autorisations relève d'une procédure d'arbitrage communautaire.
- ¹²⁴ Or, cette communication ne saurait constituer une interprétation authentique des dispositions pertinentes. Elle peut uniquement avoir pour objet de faire connaître l'interprétation de la réglementation relative aux procédures communautaires d'AMM des médicaments, retenue par la Commission. Si cette institution est en droit d'apporter des précisions, voire de compléter certaines dispositions de la réglementation applicable en vue d'assurer leur effet utile, dans une telle communication, cette dernière ne peut cependant pas avoir pour effet de modifier les règles impératives contenues dans cette réglementation (voir, en ce sens, arrêts de la Cour du 16 juin 1994, Peugeot/Commission, C-322/93 P, Rec. p. I-2727, points 12 et 15, et du Tribunal du 22 avril 1993, Peugeot/Commission, T-9/92, Rec. p. II-493, points 44 et 46). En particulier, elle ne saurait consacrer l'application d'une procédure d'arbitrage communautaire qui ne serait pas prévue par la réglementation applicable.
- ¹²⁵ En l'occurrence, le libellé des articles 12 et 15 bis de la directive 75/319 ne fournit aucune indication précise. Il y a lieu, dès lors, de vérifier si, dans le système du chapitre III de cette directive, et à la lumière des objectifs poursuivis par cette directive, l'article 15 bis, paragraphe 1, peut être interprété en combinaison avec l'article 12 dans le sens qu'il vise également les AMM nationales harmonisées dans le cadre de l'article 12.
- ¹²⁶ À cette fin, eu égard aux faits de l'espèce et à l'argumentation des parties, il convient de déterminer, en premier lieu, si — comme le soutient la Commis-

sion — l'article 12 institue une procédure d'arbitrage opérant un transfert de compétence des États membres concernés à la Communauté. Dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, la modification, le retrait et la suspension d'AMM harmonisées dans le cadre d'une procédure d'arbitrage sont en effet nécessairement régis par l'article 15 bis de cette directive. À cet égard, dans la mesure où la procédure de reconnaissance mutuelle, instituée au chapitre III de la directive 75/319, tend à l'adoption de décisions communes, il n'y a pas lieu, pour qualifier de telles autorisations au regard des conditions d'application de l'article 15 bis, paragraphe 1, de cette directive, de distinguer selon que l'harmonisation a été réalisée lors de l'octroi des autorisations initiales ou ultérieurement, à l'occasion de leur modification substantielle.

- 127 En revanche, si l'article 12 doit être interprété dans le sens qu'il instaure une simple procédure consultative, la décision du 9 décembre 1996 est privée de base légale. Bien que définitive, dans la mesure où elle n'a pas été attaquée en temps utile, cette décision ne saurait alors avoir pour effet d'opérer une modification de la répartition des compétences entre les États membres et la Communauté, telle qu'elle découle de la réglementation pertinente en ce qui concerne le retrait des AMM. Dans une telle hypothèse, il faut vérifier, en second lieu, si des AMM nationales de médicaments, harmonisées volontairement par les États membres après avis du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319, peuvent être assimilées à des AMM « octroyées selon les dispositions [du chapitre III] » de cette directive.

Autorité compétente pour statuer après avis du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319

- 128 Il y a lieu de déterminer si la saisine du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319 (article 31 du code) a pour effet de conférer compétence à la Commission pour statuer selon la procédure décisionnelle prévue par l'article 14 de cette directive, bien que l'article 12 se limite à prévoir expressément l'application de la procédure consultative régie par l'article 13. À cette fin, il convient d'interpréter l'article 12 de la directive 75/319 dans l'économie du

chapitre III de cette directive, après avoir analysé les principales dispositions relatives à la procédure de reconnaissance mutuelle. Eu égard à l'imprécision et à l'absence consécutive de transparence de certaines dispositions du chapitre III de la directive 75/319, l'examen approfondi des dispositions relatives à la procédure de reconnaissance mutuelle, bien qu'elles ne soient pas applicables en l'espèce, est en effet indispensable aux fins de l'interprétation systématique de l'article 12 de cette directive.

- 129 En premier lieu, il convient de rappeler que, dans la procédure de reconnaissance mutuelle instituée par l'article 9, paragraphe 4, de la directive 75/319 (article 28, paragraphe 4, du code), les États membres concernés reconnaissent en principe l'AMM initiale octroyée par l'État membre de référence, dans les 90 jours suivant la réception de la demande et du rapport d'évaluation établi par cet État, sauf dans le «cas exceptionnel» visé à l'article 10, paragraphe 1, de cette directive (article 29, paragraphe 1, du code), dans lequel un État membre s'abstient de reconnaître l'autorisation initiale.
- 130 Dans une telle hypothèse, l'article 10, paragraphe 2, de la même directive (article 29, paragraphe 2, du code) prévoit l'application d'une procédure en deux étapes. Dans un premier temps, «tous les États membres concernés déploient tous leurs efforts pour se mettre d'accord sur les mesures à prendre concernant la demande». S'ils ne parviennent pas à un tel accord dans le délai mentionné au point précédent, ils saisissent, dans un second temps, le CSP «pour application de la procédure prévue à l'article 13». Cette procédure présente un caractère purement consultatif.
- 131 Il en résulte que, tandis que les articles 15 et 15 bis de la directive 75/319 prévoient de manière explicite l'application des procédures régies par les articles 13 et 14 de cette directive, l'article 10, paragraphe 2, n'institue pas expressément une procédure d'arbitrage communautaire en cas d'échec de la phase de concertation entre les États membres. Il convient dès lors de s'interroger sur la portée juridique à attribuer à cette absence de renvoi explicite à la procédure décisionnelle prévue par l'article 14, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle.

- 132 À cet égard, force est de constater que la finalité de la procédure de reconnaissance mutuelle s'oppose à une interprétation littérale de l'article 10, paragraphe 2, de la directive 75/319, qui exclurait l'application de la procédure prévue par l'article 14. En effet, le considérant 12 du code, qui reprend en substance le quatrième considérant de la directive 93/39 instituant la procédure de reconnaissance mutuelle, énonce: «[...] une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité compétente d'un État membre devrait être reconnue par les autorités compétentes des autres États membres, à moins qu'elles aient de sérieux motifs de supposer que l'autorisation du médicament en question puisse présenter un danger pour la santé publique. Dans l'éventualité d'un désaccord entre les États membres sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament, une évaluation scientifique de la question devrait être réalisée au niveau communautaire, afin d'aboutir à une décision unique sur les points litigieux, et contraignante pour les États membres concernés. Cette décision devrait être adoptée selon une procédure rapide prévoyant une coopération étroite entre la Commission et les États membres.» En outre, le huitième considérant du règlement n° 2309/93 confirme que la directive 93/39 a prévu que, si un tel désaccord entre États membres survient, «le problème doit être résolu par une décision communautaire contraignante fondée sur une évaluation scientifique des questions en cause conduite [par le CSP]».
- 133 L'article 10, paragraphe 2, de la directive 75/319 doit dès lors être interprété en relation avec le considérant 12 du code, dans le sens que, si les États membres ne surmontent pas leurs divergences dans le délai prescrit, ils sont tenus d'engager une procédure d'arbitrage en saisissant le CSP pour application des procédures prévues aux articles 13 et 14 de ladite directive. Dans ce cadre, la coopération étroite entre la Commission et les États membres, évoquée au considérant 12 du code, se concrétise par la mise en œuvre de la procédure de réglementation, dans laquelle la Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain, composé de représentants des États membres et présidé par un représentant de la Commission, conformément à l'article 2 ter de la directive 75/318.
- 134 Cette interprétation concorde avec le libellé des articles 13 et 14 de la directive 75/319. En effet, comme le fait observer la Commission, l'article 13, paragraphe 5, prévoit la transmission de l'avis du CSP, à l'issue de la procédure

consultative, non seulement aux États membres et aux titulaires d'AMM concernés, mais aussi à la Commission. De plus, tandis que l'article 13 précise, en son paragraphe 1, que le CSP délibère et rend un avis «lorsqu'il est fait référence à la procédure décrite au présent article», l'article 14 se limite à énoncer que, dans les 30 jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision et à renvoyer à la procédure de réglementation pour l'adoption de la décision finale. Il en ressort que les procédures prévues par les articles 13 et 14 de la directive 75/319 ont en principe vocation à s'enchaîner de manière automatique, en vue d'aboutir à une décision communautaire. Dans ce contexte, l'interprétation téléologique et systématique de l'article 10, paragraphe 2, de cette directive permet de combler une lacune dans la rédaction de cet article 10, résultant de l'absence de renvoi explicite à la procédure prévue par l'article 14.

- 135 En outre, seule cette interprétation confère un effet utile aux dispositions relatives à la procédure de reconnaissance mutuelle. En particulier, lors de la mise en œuvre de la procédure en deux étapes instituée par l'article 10, paragraphe 2, de la directive 75/319, la seconde étape, entamée précisément en cas d'échec de la concertation des États membres lors de la première étape, risquerait d'être privée d'efficacité si elle présentait un caractère purement consultatif. De plus, si l'on admettait ce caractère consultatif, tandis que la réglementation antérieure prévoyait déjà dans certains cas la consultation obligatoire du CSP, l'institution par la directive 93/39 d'une première étape de concertation, précédant la saisine du CSP, ne ferait que retarder la consultation de ce comité. Dans la perspective de l'harmonisation progressive des réglementations relatives aux médicaments, l'institution d'une procédure en deux étapes ne se justifie donc, logiquement, que si la seconde étape consiste dans un arbitrage liant les États membres.

- 136 Dans ce contexte, il appartient au Tribunal de déterminer, en second lieu, si, à l'instar de l'article 10, paragraphe 2, l'article 12 de la directive 75/319 peut être interprété, dans l'économie du chapitre III de cette directive et au regard des objectifs poursuivis, dans le sens qu'il prévoit implicitement l'application de la procédure régie par l'article 14.

- 137 L'article 12, précité (point 10), a été sensiblement modifié par la directive 93/39. Dans sa version antérieure, telle que modifiée par la directive 83/570, il énonçait:

«Les autorités compétentes des États membres peuvent, dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, saisir le [CSP] avant qu'elles ne décident sur une demande, une suspension ou un retrait d'[AMM].»

- 138 Les modifications apportées à l'article 12 par la directive 93/39 ne permettent cependant pas de considérer que cet article, ainsi amendé, institue une procédure d'arbitrage. Elles ont exclusivement consisté, d'une part, à étendre à la Commission et aux demandeurs ou aux titulaires d'AMM, l'initiative de la saisine du CSP, auparavant limitée aux États membres. Corrélativement, il ne ressort plus explicitement du libellé de l'article 12 que la compétence pour adopter la décision finale appartient aux autorités des États membres concernés, ce qui peut s'expliquer par des raisons rédactionnelles, eu égard à l'élargissement de la saisine du CSP. D'autre part, l'accent a été mis sur le fait que la saisine du CSP peut intervenir notamment pour tenir compte des informations recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance. De plus, la saisine est devenue possible non seulement avant toute décision sur la demande, la suspension ou le retrait d'une AMM, mais également avant toute modification des termes d'une autorisation.

- 139 Dans ces conditions, la Commission n'est compétente pour adopter des décisions relatives à des AMM nationales, à la suite de la saisine du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319, que si cette compétence découle clairement de la finalité de cette disposition ou ressort de manière explicite du système instauré par le chapitre III de cette directive.

- 140 Or, à la différence de l'article 10, paragraphe 2, de la directive 75/319, qui se rapporte à la procédure de reconnaissance mutuelle et doit, de ce fait, être

interprété conformément à la finalité de cette procédure, telle qu'elle est définie de manière spécifique au considérant 12 du code, l'article 12 de la directive 75/319, tout comme l'article 11 de cette directive, ne s'inscrit pas parmi les dispositions encadrant la procédure de reconnaissance mutuelle. Cette dernière est en effet spécialement régie par les articles 9 et 10 en ce qui concerne l'octroi des AMM, et par les articles 15 et 15 bis pour ce qui est de leur gestion.

- ¹⁴¹ Par ailleurs, contrairement aux allégations de la Commission, l'article 8 de la directive 75/319 ne permet pas d'interpréter l'article 12 de cette directive dans le sens qu'il institue une procédure d'arbitrage communautaire ou que l'avis émis par le CSP, et communiqué notamment aux États membres, lie ces derniers. L'article 8 se limite, en effet, à énoncer que le CSP a été institué en vue de faciliter l'adoption de décisions communes par les États membres en ce qui concerne l'AMM des médicaments. La version en langue française de cet article — laquelle, faisant état de l'adoption par les États membres «d'une attitude commune», reproduit le libellé antérieur à la modification de cet article par la directive 93/39 et diverge sur ce point des autres versions linguistiques — comporte, à cet égard, une erreur rédactionnelle.
- ¹⁴² Pour l'ensemble de ces raisons, dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, l'article 12 de cette directive, qui ne contient aucune définition explicite de son champ d'application, a vocation à s'appliquer dans le domaine résiduel de la compétence exclusive des États membres, ou lors de l'octroi de l'AMM initiale d'un médicament par l'État membre de référence (voir, ci-dessus, points 115 et 116). Dans ce contexte, il est logique que cet article prévoie uniquement la possibilité de consulter le CSP au titre de l'article 13. En effet, les États membres, qui ont la simple faculté de consulter le CSP, ne sauraient se trouver implicitement dessaisis de leur compétence s'ils font usage de cette faculté ou si la Commission, le demandeur ou le titulaire d'une AMM saisissent le CSP au titre l'article 12.
- ¹⁴³ À cet égard, contrairement aux allégations de la défenderesse, la notion d'«intérêt communautaire», qui détermine le champ d'application de l'article 12 de la

directive 75/319 et justifiait déjà la consultation du CSP au titre de cet article avant même l'institution de procédures d'arbitrage communautaires par la directive 93/39, ne saurait légitimer un tel transfert de compétence, en l'absence de dispositions explicites dans ce sens.

144 En outre, le libellé des articles 13, paragraphes 5, et 14, paragraphe 1, de la directive 75/319, confirmant que la procédure consultative et la procédure décisionnelle communautaire ont en principe vocation à s'enchaîner (voir ci-dessus point 134), ne permet pas, à lui seul, d'interpréter l'article 12 dans le sens qu'il institue une procédure d'arbitrage communautaire. Les dispositions susmentionnées des articles 13 et 14, invoquées par la défenderesse, présentent en effet un caractère purement procédural. En l'absence de toute disposition prévoyant explicitement un transfert de compétence à la Communauté, elles ne fournissent, dès lors, aucune indication sur l'interprétation de l'article 12 de la directive 75/319. Dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, le lien automatique entre la procédure consultative et la procédure décisionnelle, concrétisé par les articles 13, paragraphe 5, et 14, paragraphe 1, de cette directive, vise de manière spécifique la procédure de reconnaissance mutuelle, qui fait précisément l'objet de ce chapitre, lequel est d'ailleurs repris au chapitre 4 du titre III du code sous l'intitulé «Reconnaissance mutuelle des autorisations».

145 De plus, la circonstance que l'article 15 bis, paragraphe 2, de la directive 75/319 habilite à titre exceptionnel, «sans préjudice de l'article 12», un État membre à suspendre une AMM d'un médicament, en attendant qu'une décision définitive soit prise, ne fournit aucune indication concernant l'interprétation de l'article 12.

146 Enfin, dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, la différence de nature entre, d'une part, les procédures instituées par les articles 11 et 12 et, d'autre part, la procédure d'arbitrage instituée par l'article 10, paragraphe 2, est également attestée par des différences essentielles concernant les documents à communiquer au CSP. Tandis que, dans le cadre de la procédure d'arbitrage, le comité reçoit communication de l'ensemble des documents et informations visés notamment à l'article 4 de la directive 65/65, les articles 11 et 12 prévoient

uniquement que «les États membres et la personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée». Ces éléments confirment le caractère purement consultatif des procédures instituées par les articles 11 et 12.

- ¹⁴⁷ Il s'ensuit que, dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319 et au regard des objectifs qu'elle poursuit, l'article 12 ne peut pas être interprété dans le sens qu'il habilite implicitement la Commission à adopter une décision contraignante, selon la procédure prévue par l'article 14.

- ¹⁴⁸ Toutefois, en l'espèce, dans la mesure où la décision du 9 décembre 1996 a été exécutée par les États membres concernés, il y a lieu de vérifier si, dans l'économie du chapitre III de cette directive, des autorisations harmonisées par ces derniers, à la suite de la consultation du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319, peuvent néanmoins être assimilées à des AMM octroyées selon les dispositions du chapitre III (voir, ci-dessus, point 127).

Qualification des AMM nationales harmonisées par les États membres, après avis du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319

- ¹⁴⁹ Le système d'harmonisation instauré au chapitre III de la directive 75/319 se fonde sur le principe de la reconnaissance mutuelle, assortie de procédures d'arbitrage contraignantes, comme il a déjà été constaté (voir, ci-dessus, points 115 et 128 à 135). Dans ce cadre, les AMM nationales harmonisées conformément à un avis du CSP au titre de l'article 12 de ladite directive ne sont pas, en principe, visées par la notion d'AMM «octroyée selon les dispositions [du chapitre III]», au sens de l'article 15 bis, paragraphe 1, de cette directive.

- 150 En effet, ainsi qu'il a déjà été jugé (voir, ci-dessus, points 136 à 147), l'article 12 de la directive 75/319 instaure, dans le domaine de la compétence des États membres, une procédure purement consultative présentant, en outre, un caractère facultatif, et qui, de surcroît peut être entamée non seulement par les États membres concernés, mais également par la Commission ou le demandeur ou le titulaire d'une AMM. Dans ce contexte, en l'absence de disposition explicite, le principe, énoncé à l'article 5, premier alinéa, CE, en vertu duquel la Communauté agit dans les limites des compétences qui lui sont conférées, s'oppose à l'interprétation de l'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319 dans le sens que l'harmonisation de certaines AMM, conformément à un avis non liant du CSP au titre de l'article 12 de cette directive, peut avoir pour effet de dessaisir les États membres concernés de leur compétence, en entraînant l'application de la procédure d'arbitrage prévue par l'article 15 bis pour l'adoption de toute décision ultérieure relative à la suspension ou au retrait de ces autorisations.
- 151 En outre, il est à noter que ni la directive 93/39, dans son préambule, ni le chapitre III de la directive 75/319 ne mentionnent de manière générale, parmi les objectifs qu'ils poursuivent, l'idée de pérennisation de l'harmonisation, invoquée par la Commission. Dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, cette pérennisation est uniquement inhérente à la finalité spécifique poursuivie par la procédure de reconnaissance mutuelle et s'est traduite par l'instauration des procédures d'arbitrage prévues par les articles 15 et 15 bis de cette directive en ce qui concerne la gestion des AMM octroyées dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle.
- 152 Dans ce contexte, il n'est pas possible, contrairement aux allégations de la Commission, d'interpréter l'article 15 bis, paragraphe 1, en relation avec l'article 12 de la directive 75/319, par analogie avec l'article 15 ter de cette même directive, selon lequel:

«Les articles 15 et 15 bis s'appliquent mutatis mutandis aux médicaments autorisés par les États membres à la suite de l'avis du comité donné selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE, avant le 1^{er} janvier 1995.»

- 153 En effet, l'insertion de l'article 15 ter dans le chapitre III de la directive 75/319 s'explique par la spécificité du secteur des médicaments de haute technologie, régi depuis le 1^{er} janvier 1995 par le règlement n° 2309/93 instituant la procédure communautaire centralisée. Elle traduit explicitement la volonté de soumettre la gestion de ces médicaments à un régime d'arbitrage communautaire transitoire, lorsqu'ils ont été autorisés sous l'égide de la directive 87/22, abrogée avec effet au 1^{er} janvier 1995 par la directive 93/41/CEE du Conseil, du 14 juin 1993 (JO L 214, p. 14). À cet égard, il y a lieu de rappeler que la directive 87/22 avait aménagé, ainsi qu'il ressort de son considérant 7, «en vue de rechercher des décisions uniformes dans toute la Communauté, [...] un mécanisme communautaire de concertation, préalable à toute décision nationale». Cette procédure avait été instituée au motif que les «procédures de coordination des décisions nationales», prévues par la directive 75/319 telle que modifiée par la directive 83/570, n'avaient pas été estimées «suffisantes pour assurer aux médicaments de haute technologie le grand marché unique dans la Communauté qui leur est nécessaire» (considéranants 3 et 5 de la directive 87/22).
- 154 Dans ces conditions, aucune analogie ne saurait être établie entre des AMM harmonisées au titre de l'article 12 de la directive 75/319 et les autorisations octroyées dans le cadre de la directive 87/22. Ces dernières ont en effet été soumises à titre transitoire au régime institué par les articles 15 et 15 bis de la directive 75/319, afin de garantir l'adoption des décisions uniformes nécessaires au développement des médicaments de haute technologie, après l'entrée en vigueur de la procédure communautaire centralisée dans ce domaine.
- 155 Pour l'ensemble de ces motifs, dans l'économie de la directive 75/319, la notion d'AMM octroyée selon les dispositions du chapitre III de cette directive, visée à l'article 15 bis, paragraphe 1, ne peut pas être interprétée dans le sens qu'elle englobe également les autorisations harmonisées à la suite de la consultation du CSP au titre de l'article 12. Les décisions attaquées sont dès lors privées de base légale et le moyen tiré de l'incompétence de la Commission est fondé.

- 156 Par ailleurs, à supposer même que la Commission ait été compétente pour adopter les décisions attaquées, celles-ci seraient néanmoins entachées d'irrégularité, pour violation des dispositions de l'article 11 de la directive 65/65. À cet égard, le Tribunal considère ce qui suit.

2. Sur l'interprétation des conditions de retrait des AMM de médicaments énoncées à l'article 11 de la directive 65/65

Exposé sommaire des arguments des parties

- 157 Les requérantes soutiennent que les décisions attaquées enfreignent l'article 11 de la directive 65/65 sous trois aspects. En premier lieu, elles méconnaîtraient le régime de la preuve institué par cet article. En effet, la preuve de l'absence d'effet thérapeutique ou de la nocivité d'une substance autorisée incomberait à l'autorité compétente, selon l'article 11 susvisé. De plus, en cas de retrait de l'AMM d'un médicament, le défaut d'effet thérapeutique ou la nocivité de ce médicament dans les conditions normales d'emploi devrait être établi de manière certaine, tandis que, lors d'une demande d'autorisation, une justification insuffisante, y compris une controverse entre scientifiques, pourrait entraîner un refus d'autorisation. Or, en l'espèce, le CSP et la Commission se seraient fondés sur de simples doutes et auraient transféré la charge de la preuve aux titulaires des autorisations des médicaments considérés.
- 158 En deuxième lieu, les requérantes dans les affaires T-74/00 et T-137/00 estiment que l'article 11 de la directive 65/65 ne prévoit pas l'examen du bilan bénéfices/risques.

- 159 En troisième lieu, l'ensemble des requérantes soutient que le critère de l'efficacité à long terme, sur lequel se fondent les décisions attaquées, n'est pas étayé par des données scientifiques nouvelles justifiant le retrait des AMM des médicaments en cause.
- 160 Selon les requérantes dans les affaires T-74/00 et T-141/00, ce critère aurait pour effet de privilégier les médications à long terme utilisant l'orlistat et la sibutramine, deux nouvelles substances récemment autorisées et qui n'auraient pas été suffisamment testées. En revanche, l'amfépramone représenterait une alternative connue, sans risques d'effets indésirables inattendus.
- 161 Lors de l'audience, l'ensemble des requérantes a également relevé que, à la suite des décisions attaquées, seules deux substances destinées au traitement de l'obésité, l'orlistat et la sibutramine, sont présentes sur le marché dans la Communauté. Le retrait des AMM des médicaments en cause en l'espèce, en violation des conditions énoncées à l'article 11 de la directive 65/65, méconnaîtrait ainsi les intérêts liés à la protection de la santé publique, eu égard à la gravité des affections liées à l'obésité. Les médicaments contenant de l'amfépramone continueraient d'ailleurs d'être autorisés aux États-Unis, et la FDA aurait à nouveau autorisé les médicaments renfermant de la phentermine.
- 162 La Commission soutient, pour sa part, en premier lieu, que, contrairement aux allégations des requérantes, les données scientifiques les plus récentes justifiaient, en l'espèce, une appréciation de l'efficacité des substances en cause distincte de celle émise dans l'avis du CSP du 17 juillet 1996. Le CSP aurait indiqué de manière explicite, dans ses conclusions scientifiques annexées aux décisions attaquées, que l'élément nouveau, par rapport à ceux dont il disposait en 1996, résidait dans «le changement des critères scientifiques en matière de lutte contre

l'obésité». À cet égard, il ressortirait des lignes directrices du CSP que, en raison du caractère chronique de cette affection, une efficacité thérapeutique dans le traitement de l'obésité nécessite une perte de poids significative et durable (pendant une durée d'au moins une année). Ce critère de l'efficacité à long terme serait également consacré dans la ligne directrice écossaise de novembre 1996, dans la ligne directrice du Royal College of Physicians de décembre 1998 et dans la ligne directrice de l'American Society for Clinical Nutrition de 1998, qui refléteraient un large consensus médical.

- 163 La défenderesse précise que les «normes» scientifiques actuelles mentionnées dans la première partie des lignes directrices du CSP, renfermant des considérations générales relatives au traitement de l'obésité, étaient applicables en l'espèce. À l'inverse, les recommandations spécifiques mais non contraignantes relatives aux essais cliniques, constituant la seconde partie de ces lignes directrices, ne viseraient pas les médicaments ayant déjà obtenu une AMM, et n'auraient pas été appliquées en l'espèce.

- 164 Par ailleurs, le CSP, dans les observations communiquées au Tribunal par la Commission en réponse à des questions écrites, et l'expert assistant la Commission, lors de l'audience, M^{me} Saint-Raymond, ont confirmé que le critère de l'efficacité à long terme appliqué en l'espèce ne reposait pas sur des informations ou des données scientifiques nouvelles. En effet, en 1999, le CSP aurait fondé son évaluation sur les données scientifiques dont il disposait déjà en 1996, puisqu'il n'y aurait eu, dans l'intervalle, que deux nouvelles études, sans valeur ajoutée en raison de leur faible qualité, relatives respectivement à l'amfépramone et à la phentermine. Les éléments scientifiques nouveaux seraient constitués en l'occurrence par un nouveau consensus dans la communauté médicale, exprimé par les lignes directrices susmentionnées, qui ne permettrait plus de considérer que les substances considérées sont efficaces. De telles progressions dans l'évaluation scientifique d'un traitement, conduisant à l'abandon de celui-ci, seraient fréquentes. À titre d'exemple, la streptomycine, qui continue peut-être d'avoir une action sur le bacille de Koch, ne serait plus employée dans le traitement de la tuberculose, parce que la communauté médicale reconnaît que d'autres médicaments ont un intérêt.

¹⁶⁵ Dans ce contexte, la Commission admet qu'il lui incombait, en vertu de l'article 11, paragraphe 1, de la directive 65/65, de prouver que l'efficacité thérapeutique des substances considérées faisait défaut. En l'espèce, contrairement aux allégations des requérantes, elle n'aurait pas considéré que ces dernières étaient tenues de démontrer que les médicaments contenant des substances en cause avaient un effet à long terme. La conclusion du CSP relative à l'absence d'efficacité des substances examinées ne reposerait pas sur de simples doutes. Il ressortirait au contraire de ses conclusions scientifiques, annexées aux décisions attaquées, que le CSP a effectué une analyse des effets thérapeutiques des substances en cause, sur la base des données scientifiques à sa disposition, pour conclure à leur absence d'efficacité, au motif qu'elles ne semblent produire que des pertes de poids modestes et à court terme. En effet, aucune étude contrôlée ne prouverait que ces dernières ont une influence pertinente à long terme sur le poids ou apportent un bénéfice clinique dans le cadre du traitement de l'obésité. Lors de l'audience, la Commission a souligné que le CSP n'a pas pour mission de faire procéder à des études scientifiques en vue de générer des informations supplémentaires.

¹⁶⁶ La défenderesse fait valoir que, en l'espèce, il était impossible de considérer que l'effet à court terme des substances considérées pouvait entraîner un bénéfice à long terme, parce que la perte de poids initiale n'empêcherait pas une reprise de poids rapide lors de l'arrêt du traitement, comme l'aurait relevé le CSP dans ses conclusions scientifiques. Dans l'affaire T-141/00, elle signale que des études cliniques récentes montrent en revanche que d'autres médicaments destinés au traitement de l'obésité, comme le Xenical (contenant de l'orlistat) et les Reductil, Zeligum, Reduxade (contenant de la sibutramine), permettent d'obtenir des pertes de poids satisfaisantes après un traitement d'un an, sans par ailleurs entraîner de perte de poids excessive. Un traitement par le Xenical, autorisé dans la Communauté depuis le 29 juillet 1998, pourrait être suivi pendant deux ans. Il entraînerait certains effets secondaires dénués de gravité et ne présenterait pas de risque de dépendance. Quant aux médicaments intitulés Reductil, Zeligum, Reduxade, autorisés en Allemagne depuis janvier 1999, ils pourraient être utilisés pendant une période allant jusqu'à douze mois.

¹⁶⁷ Dans ses observations communiquées au Tribunal par la Commission en réponse à une question écrite du Tribunal, le CSP a toutefois indiqué qu'il a apprécié le

bilan bénéfiques/risques des anorexigènes considérés sur la base de leurs seules propriétés individuelles, sans prendre en considération l'existence d'autres substances. En particulier, ses conclusions ne se fonderaient pas sur une comparaison de l'efficacité de ces anorexigènes avec celle de médicaments susceptibles d'être employés à long terme. À cet égard, l'expert assistant la Commission lors de l'audience a confirmé, en réponse à une question du Tribunal, que le CSP ne disposait pas, lors de l'émission de ses avis finals relatifs aux substances considérées, d'études comparatives sur ces substances, la sibutramine et l'orlistat. Elle a relevé que le CSP demande, dans certains cas, des études comparatives pour apprécier l'efficacité d'un nouveau médicament, lorsqu'il existe déjà un médicament ayant un usage médical bien établi, et présentant une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. En revanche, une telle demande n'aurait pas été équitable, en l'espèce, pour réévaluer des médicaments anciens, autorisés depuis plus de quinze ou vingt ans sur la base des critères scientifiques applicables à l'époque. En effet, un examen comparatif aurait nécessité que ces médicaments soient soumis à de nouvelles études, conformes aux standards actuels. Enfin, en ce qui concerne la sibutramine, le CSP a précisé que, après son autorisation initiale en Allemagne, en janvier 1999, cette substance a été autorisée selon la procédure de reconnaissance mutuelle dans plusieurs États membres. Elle aurait ensuite donné lieu à une décision de la Commission du 26 mars 2001 au titre de l'article 12 de la directive 75/319, soumettant le maintien de l'AMM des médicaments renfermant cette substance à un certain nombre de conditions. Une procédure de retrait de ces autorisations aurait été engagée en mars 2002, pour des motifs de sécurité, sur la base de l'article 36 du code (reprenant l'article 15 bis de la directive 75/319).

¹⁶⁸ En second lieu, la défenderesse écarte la thèse de l'innocuité des médicaments contenant les substances en cause, dans des conditions normales d'emploi. Elle souligne que les risques constatés par le CSP en 1999 avaient déjà été pris en considération dans la décision du 9 décembre 1996.

¹⁶⁹ L'efficacité thérapeutique insuffisante des médicaments contenant les substances en cause, au regard des critères scientifiques actuels, aurait ainsi été mise en

balance, conformément à l'article 11 de la directive 65/65, avec «les risques inchangés mais indiscutables» présentés par ce type de substances, ce qui aurait conduit le CSP à conclure à un rapport bénéfices/risques défavorable.

Appréciation du Tribunal

- 170 Il convient de préciser d'abord le cadre juridique dans lequel s'inscrit le retrait d'une AMM, avant d'apprécier plus spécialement la conformité des décisions attaquées aux conditions de retrait énoncées par la réglementation applicable.

Critères de retrait d'une AMM et régime de la preuve

- 171 Les conditions matérielles de retrait d'une AMM, en vue d'assurer la protection de la santé publique, sont exclusivement régies par l'article 11 de la directive 65/65, conformément à l'article 21 de cette directive énonçant que l'AMM ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans ladite directive (voir, en ce sens, l'arrêt de la Cour du 7 décembre 1993, *Pierrel e.a.*, C-83/92, Rec. p. I-6419, points 21 à 23).
- 172 Il ressort expressément de l'article 11, premier alinéa, de la directive 65/65, que l'autorité compétente est tenue de suspendre ou de retirer l'AMM d'un médicament s'il apparaît que celui-ci est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou inefficace, ou dépourvu de la composition qualitative et quantitative déclarée.

- 173 Les conditions susmentionnées, entourant le retrait d'une autorisation, doivent être interprétées conformément au principe général, dégagé par la jurisprudence, selon lequel la protection de la santé publique doit incontestablement se voir reconnaître une importance prépondérante par rapport aux considérations économiques (voir, notamment, ordonnance de la Cour du 12 juillet 1996, Royaume-Uni/Commission, C-180/96 R, Rec. p. I-3903, point 93, et arrêt de la Cour du 17 juillet 1997, Affish, C-183/95, Rec. p. I-4315, point 43).
- 174 Dans le cadre de l'octroi et de la gestion des AMM des médicaments, ce principe impose, en premier lieu, la prise en compte exclusive des considérations relatives à la protection de la santé, en deuxième lieu, la réévaluation du bilan bénéfices/risques présenté par un médicament, lorsque des données nouvelles suscitent des doutes quant à son efficacité ou à sa sécurité, et, en troisième lieu, la mise en œuvre du régime de la preuve conformément au principe de précaution, invoqué de manière implicite par la Commission (voir, ci-dessus, point 165), lequel est le corollaire notamment du principe de la prééminence des exigences liées à la protection de la santé sur les intérêts économiques.

— Prise en compte exclusive des considérations relatives à la protection de la santé, dans les décisions relatives à l'autorisation des médicaments

- 175 Le principe général de la prééminence de la protection de la santé publique est expressément consacré, dans le domaine des médicaments à usage humain, par le premier considérant de la directive 65/65 (considérant 2 du code) énonçant que toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments «doit avoir comme objectif essentiel la protection de la santé publique», et le troisième considérant de la directive 93/39 précisant que, «dans l'intérêt de la santé publique et du consommateur des médicaments, les décisions concernant l'AMM d'un médicament doivent être exclusivement fondées sur les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité [...] largement harmonisés par la directive [65/65]».

- 176 Ces dispositions confirment que seules les exigences liées à la protection de la santé publique doivent être prises en considération lors de l'octroi d'une AMM au titre de l'article 5 de la directive 65/65 (article 26 du code), lors du renouvellement d'une telle autorisation en application de l'article 10, paragraphe 1, de cette directive (article 24 du code), et dans le cadre de la gestion des AMM en application de l'article 11 de la même directive (article 116 du code).
- 177 En particulier, eu égard à la prééminence ainsi reconnue à la protection de la santé publique, le titulaire d'une AMM d'un médicament, laquelle est valable cinq ans et renouvelable par période de cinq ans selon l'article 10 de la directive 65/65, ne peut prétendre, en vertu du principe de la sécurité juridique, à une protection spécifique de ses intérêts durant la période de validité de l'autorisation, si l'autorité compétente établit à suffisance de droit que ce médicament ne répond plus à l'un des critères énoncés à l'article 11 de cette directive, compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques et des données nouvelles recueillies notamment dans le cadre de la pharmacovigilance.

— Réévaluation du bilan bénéfices/risques au vu des données nouvelles

- 178 Il importe de souligner que, lors de toute évaluation d'un médicament, le degré de nocivité que l'autorité compétente peut considérer comme acceptable dépend concrètement des bénéfices que le médicament est censé apporter. En effet, comme l'indique le septième considérant de la directive 75/318, les notions de «nocivité» et d'«effet thérapeutique» ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science. Cette disposition a d'ailleurs été reprise au considérant 7 du code, ce qui confirme bien que l'exigence d'une évaluation du

bilan bénéfices/risques présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi d'une AMM, mais s'applique notamment dans le cadre d'une procédure de retrait d'une telle autorisation, contrairement aux allégations des requérantes. De plus, dans l'introduction de l'annexe de la directive 75/318, le législateur souligne en substance que toute donnée ou information nouvelle doit être transmise aux autorités compétentes, après la délivrance de l'AMM, «afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue».

- 179 Dans ce contexte, contrairement à la thèse des requérantes, la proposition de directive modifiant la directive 2001/83 instituant le code, présentée par la Commission le 26 novembre 2001 [COM (2001) 404 final], qui vise à mentionner expressément l'évaluation du rapport bénéfice/risque à l'article 116 du code (correspondant à l'article 11 de la directive 65/65), se limite à expliciter les conditions énoncées dans cet article, tel qu'il est actuellement en vigueur.
- 180 Il s'ensuit notamment que les raisons qui ont conduit une autorité compétente à maintenir l'AMM d'un médicament malgré l'existence de certains effets nocifs peuvent disparaître si cette autorité constate que les bénéfices qui justifiaient une telle autorisation, à savoir l'existence d'un effet thérapeutique, ne sont plus présents, de sorte que le médicament considéré ne présente plus un bilan bénéfices/risques favorable [voir ordonnance Commission/Trenker, précitée, point 67].

— Régime de la preuve en relation avec le principe de précaution

- 181 Par ailleurs, en présence d'incertitudes scientifiques, il appartient à l'autorité compétente d'évaluer le médicament considéré conformément au principe de

précaution. Il convient dès lors de rappeler la source et la teneur de ce principe, avant de préciser son incidence sur le régime de la preuve, dans le cadre du système d'autorisation préalable des médicaments.

- 182 Le principe de précaution est expressément consacré, dans le domaine de l'environnement, par l'article 174, paragraphe 2, CE, qui confère une valeur contraignante à ce principe. Par ailleurs, l'article 174 inscrit, en son paragraphe 1, la protection de la santé des personnes parmi les objectifs de la politique de la Communauté dans ce domaine.
- 183 Bien qu'il soit uniquement mentionné dans le traité en relation avec la politique de l'environnement, le principe de précaution a donc un champ d'application plus vaste. Il a vocation à s'appliquer, en vue d'assurer un niveau de protection élevé de la santé, de la sécurité des consommateurs et de l'environnement, dans l'ensemble des domaines d'action de la Communauté. En particulier, l'article 3, sous p), CE prévoit, parmi les politiques et actions de la Communauté, «une contribution à la réalisation d'un niveau élevé de protection de la santé». De même, l'article 153 CE vise un niveau de protection élevé des consommateurs, et l'article 174, paragraphe 2, CE assigne un niveau élevé de protection à la politique de la Communauté dans le domaine de l'environnement. En outre, les exigences relatives à ce niveau élevé de protection de l'environnement et de la santé humaine sont explicitement intégrées dans la définition et la mise en œuvre de l'ensemble des politiques et actions de la Communauté, en vertu, respectivement, des articles 6 CE et 152, paragraphe 1, CE.
- 184 Il en résulte que le principe de précaution peut être défini comme un principe général du droit communautaire imposant aux autorités compétentes de prendre des mesures appropriées en vue de prévenir certains risques potentiels pour la

santé publique, la sécurité et l'environnement, en faisant prévaloir les exigences liées à la protection de ces intérêts sur les intérêts économiques. En effet, dans la mesure où les institutions communautaires sont responsables, dans l'ensemble de leurs domaines d'action, de la protection de la santé publique, de la sécurité et de l'environnement, le principe de précaution peut être considéré comme un principe autonome découlant des dispositions susmentionnées du traité.

- 185 Selon une jurisprudence bien établie, dans le domaine de la santé publique, le principe de précaution implique que, lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée de risques pour la santé des personnes, les institutions peuvent prendre des mesures de précaution sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées (arrêt de la Cour du 5 mai 1998, Royaume-Uni/Commission, C-180/96, Rec. p. I-2265, point 99, et arrêt du Tribunal du 16 juillet 1998, Bergaderm et Goupil/Commission, T-199/96, Rec. p. II-2805, point 66). Avant la consécration jurisprudentielle du principe de précaution, sur la base des dispositions du traité, ce principe était appliqué de manière implicite dans le cadre du contrôle de la proportionnalité (voir, en ce sens, l'ordonnance, Royaume-Uni/Commission, précitée, points 73 à 78, et l'ordonnance du président du Tribunal du 13 juillet 1996, *The National Farmers' Union e.a./Commission*, T-76/96 R, Rec. p. II-815, points 82 à 93, spécialement point 89).
- 186 Lorsque l'évaluation scientifique ne permet pas de déterminer l'existence du risque avec suffisamment de certitude, le recours ou l'absence de recours au principe de précaution dépend en règle générale du niveau de protection choisi par l'autorité compétente dans l'exercice de son pouvoir discrétionnaire (sur la distinction entre, d'une part, l'avis scientifique et, d'autre part, cette appréciation discrétionnaire de l'autorité compétente, voir arrêt de la Cour du 24 novembre 1993, *Mondiet*, C-405/92, Rec. p. I-6133, point 31, et les conclusions de l'avocat général M. Gulmann sous cet arrêt, point 28). Ce choix doit cependant être conforme au principe de la prééminence de la protection de la santé publique, de la sécurité et de l'environnement sur les intérêts économiques, ainsi qu'aux principes de proportionnalité et de non-discrimination.

- 187 Dans le système communautaire d'autorisation préalable des médicaments, l'autorité compétente exerce en principe son pouvoir d'appréciation lors de l'examen de la demande d'AMM d'un médicament, dans le cadre de la mise en balance des bénéfices et des risques présentés par ce médicament — sous réserve de la possibilité de reconsidérer l'évaluation de ce bilan ultérieurement, à la lumière de données scientifiques nouvelles.
- 188 En ce qui concerne plus spécialement le régime de la preuve applicable dans ce système, il appartient à l'entreprise sollicitant l'AMM d'un médicament de démontrer, d'une part, l'efficacité de ce médicament et, d'autre part, son innocuité, cette preuve se fondant en particulier sur des essais conformes aux dispositions de la directive 75/318.
- 189 Ultérieurement, lors de l'examen de la demande de renouvellement d'une autorisation, dont la durée de validité est limitée à cinq ans en vertu de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 65/65, l'évaluation du médicament s'effectue, selon cet article, sur la base de l'état des données de la pharmacovigilance et des autres informations pertinentes pour la surveillance des médicaments.
- 190 Par ailleurs, il ressort de l'article 10, paragraphe 2, de cette même directive que c'est uniquement «dans des circonstances exceptionnelles, et après consultation du demandeur», qu'une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques visant notamment à procéder à des études complémentaires après l'obtention de l'autorisation. Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables, visées au point G de la quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318, à savoir notamment lorsque l'état d'avancement de la science ne permet pas au demandeur d'AMM de donner les renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament considéré dans les conditions normales d'emploi.

- 191 Dans ce système, en dehors de la situation spéciale prévue par l'article 10, paragraphe 2, de la directive 65/65, le titulaire de l'AMM d'un médicament n'est pas tenu, durant la période de validité de cette autorisation, d'apporter la preuve de l'efficacité et/ou de l'innocuité de ce médicament. C'est incontestablement à l'autorité compétente qu'il incombe, comme le reconnaît la Commission, d'établir que l'une des conditions alternatives relatives au retrait, à la modification ou à la suspension d'une AMM, énoncées par l'article 11 de la directive 65/65, est remplie. Contrairement aux allégations des requérantes, le fait d'admettre que, en cas d'incertitude scientifique, des doutes raisonnables concernant l'efficacité ou l'innocuité d'un médicament sont susceptibles de justifier une mesure de précaution ne saurait être assimilé à un renversement de la charge de la preuve.
- 192 Le principe de précaution impose en effet de suspendre ou de retirer une AMM en présence de données nouvelles suscitant des doutes sérieux quant à la sécurité du médicament considéré ou à son efficacité, lorsque ces doutes conduisent à une appréciation défavorable du bilan bénéfices/risques présenté par ce médicament (voir, ci-dessus, point 178). Dans ce contexte, l'autorité compétente peut se limiter à fournir, conformément au régime commun du droit de la preuve, des indices sérieux et concluants, qui, sans écarter l'incertitude scientifique, permettent raisonnablement de douter de l'innocuité et/ou de l'efficacité du médicament.
- 193 Par ailleurs, les passages de la réglementation soulignant le caractère relatif de l'évaluation d'un médicament, en particulier les septième et huitième considérants de la directive 75/318, se réfèrent à l'«état d'avancement de la science», et à de «nouvelles découvertes». De plus, il ressort de l'introduction de l'annexe de la directive 75/318 que le rapport bénéfices/risques doit être évalué de manière continue sur la base de toute donnée ou information nouvelle transmise aux autorités compétentes.

194 Dans ce contexte, abstraction faite de l'hypothèse exceptionnelle dans laquelle l'autorité compétente reconnaîtrait de manière circonstanciée qu'elle avait évalué le médicament examiné de façon erronée lors de la décision d'octroi ou d'une éventuelle décision de maintien ou de renouvellement de l'autorisation, il y a lieu de considérer que le retrait d'une AMM ne se justifie en principe que si l'existence d'un risque potentiel nouveau ou l'hypothèse de l'absence d'efficacité est étayée par des données ou des informations scientifiques et/ou médicales nouvelles objectives. En particulier, l'application d'un nouveau critère d'appréciation, qui ferait désormais l'objet d'un consensus dans la communauté médicale, ne se justifie, en toute logique, durant la période de validité de l'autorisation, que si cette évolution se fonde sur des données ou des informations nouvelles.

195 Ces exigences sont pleinement conformes à la nécessité d'assurer, dans la gestion des AMM des médicaments, le niveau de protection de la santé le plus élevé. En effet, avant d'obtenir l'AMM d'un médicament, le demandeur est tenu d'établir que ce médicament présente un bilan bénéfices/risques favorable. En outre, la durée de validité de l'autorisation est en principe limitée à une période de cinq ans renouvelable. Dans ces conditions, le système d'autorisation préalable permet de présumer, pendant cette période, que le médicament considéré présente, en l'absence d'indices contraires sérieux, un bilan bénéfices/risques favorable, sans préjudice de la possibilité de suspendre l'autorisation en cas d'urgence. À défaut de tels indices, la nécessité de ne pas réduire l'éventail de médicaments disponibles destinés au traitement d'une affection donnée plaide en faveur du maintien du médicament sur le marché, afin de permettre, dans chaque cas, la prescription du médicament le plus approprié.

Examen des décisions attaquées

196 Il convient de délimiter, au préalable, l'étendue du contrôle judiciaire, avant d'apprécier la régularité des décisions attaquées.

- 197 La procédure instituée par l'article 15 bis de la directive 75/319 se caractérise par le rôle essentiel attribué à une évaluation scientifique objective et approfondie des substances considérées, par le CSP. Bien que l'avis émis par ce comité ne lie pas la Commission, il n'en présente pas moins une importance décisive, de sorte que, le cas échéant, l'irrégularité de cet avis doit être considérée comme une violation des formes substantielles entachant la légalité de la décision de cette institution.
- 198 En effet, la Commission n'étant pas en mesure de porter des appréciations de caractère scientifique concernant l'efficacité et/ou la nocivité d'un médicament, la consultation obligatoire du CSP est destinée à lui fournir les éléments d'appréciation scientifique indispensables afin de lui permettre de déterminer, en pleine connaissance de cause, les mesures propres à assurer un niveau élevé de protection de la santé publique (voir, par analogie, en ce qui concerne les produits cosmétiques, arrêt de la Cour du 25 janvier 1994, Angelopharm, C-212/91, Rec. p. I-171, points 31, 32 et 38, et arrêt Bergaderm et Goupil/Commission, précité, point 64).
- 199 Dans ce contexte, aux fins de l'appréciation de la régularité d'une décision de la Commission fondée sur l'article 15 bis de la directive 75/319, le juge communautaire peut être appelé à exercer son contrôle, d'une part, sur la légalité externe de l'avis scientifique du CSP et, d'autre part, sur l'exercice, par la Commission, de son pouvoir d'appréciation.
- 200 S'agissant de l'avis du CSP, le Tribunal ne saurait substituer sa propre appréciation à celle de ce comité. En effet, le contrôle judiciaire s'exerce seulement sur la régularité du fonctionnement du CSP, ainsi que sur la cohérence interne et la motivation de son avis. Sous ce dernier aspect, le juge est uniquement habilité à vérifier si l'avis contient une motivation permettant d'apprécier les considérations sur lesquelles il est fondé et s'il établit entre les constatations médicales et/ou scientifiques et les conclusions qu'il comporte un lien compréhensible. À cet égard, il convient de souligner que le CSP est tenu d'indiquer,

dans son avis, les principaux rapports et expertises scientifiques sur lesquels il s'appuie, et de préciser, en cas de divergence significative, les raisons pour lesquelles il s'écarte des conclusions des rapports ou des expertises produits par les entreprises concernées. Cette obligation s'impose tout spécialement en cas d'incertitude scientifique. En garantissant le caractère contradictoire et transparent de la consultation du CSP, elle permet de s'assurer que la substance considérée a fait l'objet d'une évaluation scientifique approfondie et objective, fondée sur une confrontation des thèses scientifiques les plus représentatives et des positions scientifiques avancées par les laboratoires pharmaceutiques concernés (voir arrêt du Tribunal du 15 décembre 1999, Nardone/Commission, T-27/98, RecFP p. I-A-267 et II-1293, points 30 et 88).

- 201 Pour ce qui est de l'exercice, par la Commission, de son pouvoir d'appréciation, il y a lieu de rappeler que, selon une jurisprudence bien établie, lorsqu'une institution communautaire est appelée à effectuer des évaluations complexes, elle dispose d'un large pouvoir d'appréciation dont l'exercice est soumis à un contrôle juridictionnel se limitant à vérifier si la mesure en cause n'est pas entachée d'erreur manifeste ou de détournement de pouvoir ou si l'autorité compétente n'a pas manifestement dépassé les limites de son pouvoir d'appréciation (arrêts de la Cour Mondiet, précité, point 32; Royaume-Uni/Commission, précité, point 97, et du 21 janvier 1999, Upjohn, C-120/97, Rec. p. I-223, point 34).
- 202 En l'espèce, la Commission motive, dans les décisions attaquées, le retrait des AMM des médicaments considérés en renvoyant, à l'article 2 du dispositif de ces décisions, aux conclusions scientifiques du CSP jointes aux avis finals de ce comité, qui sont annexées auxdites décisions.
- 203 Il ressort de ces conclusions scientifiques que les décisions attaquées se fondent sur une appréciation négative du bilan bénéfices/risques présenté par les substances considérées, à la suite d'une réévaluation de leur efficacité, selon un critère distinct de celui appliqué dans les avis du CSP du 17 juillet 1996

concernant les mêmes substances, lus à la lumière de son rapport d'évaluation du 18 juillet 1996 (voir, ci-dessus, points 23 et 24). En revanche, pour ce qui est de la sécurité, le CSP a estimé, en l'espèce, que les risques présentés par les substances considérées n'ont pas changé depuis 1996, comme le montrent clairement les conclusions scientifiques de ce comité et le confirment les déclarations de la Commission dans le cadre du présent litige. En effet, en mentionnant dans ses conclusions scientifiques relatives, d'une part, à l'amfépramone et, d'autre part, à la phentermine, que le risque de valvulopathies cardiaques ne peut être exclu, le CSP se limite à relever que la preuve de l'absence d'un tel risque ne peut pas être apportée. Il ressort, par ailleurs, explicitement de ses conclusions scientifiques, en ce qui concerne l'ensemble des substances considérées, qu'il n'existe pas d'indices sérieux permettant de supposer que celles-ci augmentent le risque de valvulopathies cardiaques. De plus, dans le cadre de son examen du bilan bénéfices/risques présenté par ces substances, le CSP met en balance l'absence alléguée d'efficacité desdites substances avec les seuls risques déjà pris en considération en 1996.

- 204 En ce qui concerne l'efficacité de ces substances, le Tribunal constate que, dès 1996, le CSP avait souligné que l'efficacité à long terme des substances considérées n'avait pas été établie, qu'aucune donnée significative concernant l'incidence de ces substances sur la morbidité ou la mortalité n'était disponible et qu'une reprise de poids intervenait immédiatement après l'interruption du traitement par médication. Il avait néanmoins admis que la perte de poids de deux à cinq kilos en moyenne, obtenue après un traitement à court terme, permettait de reconnaître leur efficacité, et la Commission s'était ralliée à son avis, dans sa décision du 9 décembre 1996. En l'occurrence, les avis du CSP du 31 août 1999 et les décisions attaquées, tout en revenant sur cette appréciation, reposent sur des données médicales et scientifiques strictement identiques à celles qui avaient été prises en considération en 1996, en ce qui concerne les effets thérapeutiques des substances considérées, ainsi que l'a d'ailleurs confirmé la Commission.

- 205 À cet égard, il importe cependant de relever que, en l'espèce, ni le CSP, dans ses avis finals, ni la Commission, dans les décisions attaquées, ne prétendent se

fonder sur une appréciation du risque acceptable au regard des effets thérapeutiques à court terme des médicaments en cause, qui serait distincte de celle effectuée en 1996. La Commission ne conteste ainsi à aucun moment le choix qu'elle avait effectué en 1996 de maintenir les AMM de ces médicaments, en se limitant à modifier le résumé des caractéristiques du produit. Elle confirme au contraire le bien-fondé de ce choix à l'époque.

- 206 La Commission invoque exclusivement, pour justifier l'adoption de mesures divergeant fondamentalement de celles adoptées en 1996, l'application du critère de l'efficacité à long terme des médicaments dans le traitement de l'obésité.
- 207 Il est à noter que ce critère ne constitue pas un critère juridique complétant ou modulant le critère relatif à l'efficacité, énoncé à l'article 11 de la directive 65/65, mais un critère purement scientifique concernant de manière spécifique l'évaluation des médicaments dans le traitement de l'obésité.
- 208 Par ailleurs, la Commission a confirmé que l'existence éventuelle de substances de substitution — qui, au vu des données disponibles en 1999, auraient pu le cas échéant présenter un bilan bénéfices/risques plus favorable — n'a pas été prise en considération par le CSP lors de l'évaluation des substances considérées, lesquelles ont fait l'objet d'une appréciation strictement individuelle (voir, ci-dessus, point 167). À cet égard, il convient de relever que, bien que deux nouvelles substances destinées au traitement de l'obésité et susceptibles d'être employées à long terme aient été évoquées dans un rapport préparatoire commun aux trois procédures ainsi que dans le mémoire en défense de la Commission dans l'affaire T-141/00 (voir, ci-dessus, points 33 et 166), ni le CSP, dans ses avis, ni la Commission, dans les décisions attaquées, ne les ont mentionnées. Dans ce contexte, aucun élément du dossier ne permet de présumer que l'existence de ces substances a exercé une incidence sur l'application, en l'espèce, du critère de l'efficacité à long terme.

209 En l'occurrence, l'examen notamment des rapports préparatoires successifs, établis dans le cadre de la procédure administrative relative à l'amfépramone, confirme que le revirement du CSP, en ce qui concerne l'appréciation de l'efficacité des substances considérées, est consécutif à l'entrée en vigueur, au mois de juin 1998, des lignes directrices, adoptées par le CSP dès le mois de novembre 1997. Ainsi, en ce qui concerne par exemple l'amfépramone, le rapport du groupe de travail «pharmacovigilance», de mai 1998, et le rapport Picon-Abadie, du 4 juin 1998, énonçaient que l'efficacité de cette substance dans le traitement de l'obésité ne s'était pas modifiée. C'est dans le questionnaire adressé aux entreprises concernées le 27 juillet 1998 qu'il est fait état, pour la première fois, de l'évaluation du bilan bénéfices/risques des substances considérées à la lumière des lignes directrices du CSP. Le rapport Castot-Fosset Martinetti-Saint-Raymond, établi en avril 1999, conclut à l'absence d'efficacité de l'amfépramone au motif que la durée de traitement par des médicaments renfermant cette substance est limitée à une période de trois mois, ce qui, aux termes du rapport, serait incompatible avec les lignes directrices actuelles recommandant un traitement à long terme. Enfin, dans un document de travail du 12 avril 1999, le P^r Winkler a invoqué les lignes directrices du CSP pour écarter l'argument des entreprises concernées selon lequel aucune donnée nouvelle relative à l'efficacité ou à la sécurité des substances considérées ne permettait de s'écarter de l'avis émis par le CSP en 1996 en ce qui concerne ces mêmes substances. Il faisait valoir que, en 1999, il existait un consensus général selon lequel l'efficacité thérapeutique dans le traitement de l'obésité exigeait une perte de poids significative et durable (voir, ci-dessus, points 28 à 30, 32 et 33). Par ailleurs, dans la demande autrichienne du 31 août 1998, portant saisine du CSP en ce qui concerne notamment le clobenzorex et les autres substances considérées dans les affaires T-83/00 à T-85/00 (voir, ci-dessus, point 61), les lignes directrices étaient mentionnées parmi les développements récents concernant l'efficacité des anorexigènes.

210 De plus, il est constant que l'application, en l'espèce, d'un critère d'appréciation de l'efficacité des substances considérées, distinct de celui mis en œuvre en 1996, se fonde uniquement sur l'évolution alléguée d'un «consensus», dans la communauté médicale, relatif au critère d'appréciation de l'efficacité d'un médicament dans le traitement de l'obésité, comme l'a confirmé la Commission, à maintes reprises, tant dans ses observations écrites que lors de l'audience (voir,

ci-dessus, points 162 et 164). Ce nouveau consensus serait matérialisé dans les lignes directrices du CSP et dans les lignes directrices nationales, citées dans les conclusions scientifiques du CSP. Or, ni ces documents ni les conclusions scientifiques du CSP ne font état de données scientifiques ou d'informations nouvelles, qui n'auraient pas été disponibles en 1996 et expliqueraient l'évolution susmentionnée.

- 211 Dans ces conditions, force est de constater que la simple évolution d'un critère scientifique ou, plus concrètement, des bonnes pratiques cliniques — c'est à dire des pratiques thérapeutiques reconnues comme étant les plus appropriées au regard des connaissances scientifiques actuelles —, fût-elle fondée sur un «consensus» de la communauté médicale, ne saurait justifier, à elle seule, le retrait d'une AMM d'un médicament, en application de l'article 11 de la directive 65/65, si elle ne repose pas sur des données scientifiques ou des informations nouvelles, ainsi qu'il a déjà été jugé (voir, ci-dessus, points 192 à 195).
- 212 En outre, et en tout état de cause, le Tribunal constate qu'aucun critère nouveau d'appréciation de l'efficacité d'un médicament dans le traitement de l'obésité ne ressort ni des lignes directrices du CSP ni des lignes directrices nationales mentionnées dans les avis du CSP du 31 août 1999.
- 213 Comme le soulignent les requérantes, le CSP a explicitement indiqué, dans ses lignes directrices, que celles-ci doivent être lues «en combinaison avec l'annexe à la directive 75/318» et qu'elles se rapportent, de ce fait, aux études cliniques dont les résultats accompagnent obligatoirement les demandes initiales d'AMM des médicaments utilisés dans le contrôle du poids, présentées au titre de l'article 4 de la directive 65/65. Ainsi que l'admet la Commission, seules les considérations générales relatives au traitement de l'obésité, contenues dans ces lignes directrices, sont donc pertinentes en l'espèce.

- 214 Dans ces considérations générales, le CSP n'évoque pas de critère de l'efficacité distinct de celui appliqué en 1996. En effet, il souligne que l'obésité est un état clinique chronique qui requiert ordinairement une thérapie à long terme pour induire et maintenir une perte de poids. Il ajoute que «le traitement de l'obésité doit être significatif sur le plan clinique, et viser la perte de poids durable pour réduire la morbidité et la mortalité associée à cette affection». Or, ce passage, qui, selon les observations écrites communiquées par la Commission, après consultation du CSP, en réponse à une question écrite du Tribunal, confirmerait que les lignes directrices consacrent le critère de l'efficacité à long terme appliqué en l'espèce, ne renferme aucun élément nouveau, par rapport au passage du rapport d'évaluation du 18 juillet 1996, dans lequel le CSP avait déjà déclaré:

«[...] l'objectif du traitement de l'obésité doit être d'obtenir une perte de poids durable et cliniquement pertinente, qui est susceptible de réduire les facteurs de risque cardio-vasculaire, en vue de prévenir la morbidité et la mortalité.»

- 215 En réalité, le CSP passe en revue dans ses lignes directrices les différentes options thérapeutiques, non pharmacologiques et pharmacologiques (anorexigènes à action centrale de type amphétaminique ou sérotoninergique; orlistat, en cours de développement lors de l'adoption des lignes directrices). L'extrait précité vise ainsi l'ensemble des thérapies complémentaires destinées au traitement de l'obésité. Le CSP rappelle en particulier, dans l'introduction de ses lignes directrices, que la pharmacothérapie est uniquement considérée comme un adjuvant aux mesures diététiques. En ce qui concerne plus spécialement les anorexigènes de type amphétaminique, dont font partie les substances considérées en l'espèce, il souligne que «leur effet stimulant ou euphorisant a été associé à un risque d'abus». S'agissant plus généralement des anorexigènes à action centrale, il relève également qu'il «a été démontré que la durée du traitement supérieure à trois mois et un index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² augmentent le risque de développer l'hypertension artérielle pulmonaire». Il n'en déduit cependant pas que l'impossibilité d'employer ces médicaments de manière continue, au-delà d'une période limitée, a pour effet de les priver d'efficacité.

- 216 Pour ce qui est des trois autres extraits des lignes directrices du CSP également cités par la Commission — en réponse à la question du Tribunal visant à identifier les passages précis de ce document, ainsi que des trois autres lignes directrices invoquées dans les conclusions scientifiques du CSP, qui mentionneraient le critère de l'efficacité à long terme tel qu'il a été mis en œuvre en l'espèce — force est de constater qu'ils ne consacrent pas le critère appliqué en l'espèce. En effet, en affirmant, sous la rubrique «Mesure de la perte de poids», d'une part, qu'«[u]ne autre illustration de l'importance de l'effet du traitement devrait être fournie par les proportions de personnes réagissant aux diverses formes de traitement — avec des pertes de poids supérieures à 10 % à l'issue d'une période de 12 mois» — et, d'autre part, que «[l]e maintien de la perte de poids ou la prévention d'une reprise de poids après que le plateau[, souvent observé après cinq à six mois de traitement,] a été atteint, doivent également être considérés comme un critère d'efficacité», le CSP s'est clairement limité à faire état de certains critères d'appréciation de l'efficacité d'un médicament dans le traitement de l'obésité, sans leur conférer un caractère exclusif. Sous cette même rubrique, il avait d'ailleurs souligné, au préalable, que «[d]es diminutions significatives de certains facteurs de risque associés à l'obésité ont été observées en cas de perte de poids d'au moins 5 à 10 % du poids initial» et que «[l]a démonstration d'un degré significatif de perte de poids d'au moins 10 % du poids de base [...] est considérée comme étant un critère valable d'efficacité dans des essais cliniques testant de nouvelles substances anti-obésité». Enfin, le CSP visait explicitement les essais cliniques qui doivent être réalisés en vue de l'octroi d'une nouvelle AMM d'un médicament, lorsque, sous la rubrique «Stratégie et conception des essais cliniques», il énonçait: «À l'heure actuelle, on exige des essais documentant l'effet du traitement durant une année au moins, mais une étude prospective plus longue serait exigée d'un demandeur entendant démontrer l'effet de la perte de poids sur la morbidité et la mortalité.» Contrairement aux allégations de la Commission, cette dernière recommandation est donc privée de toute pertinence en l'espèce.
- 217 Quant aux trois lignes directrices nationales mentionnées dans les avis du CSP du 31 août 1999, elles ont pour objet de présenter les bonnes pratiques cliniques dans le traitement de l'obésité, au vu des éléments de preuve recueillis. Les passages de ces lignes directrices, cités par la Commission en réponse à la question susvisée du Tribunal, ne confortent cependant pas davantage le critère de l'efficacité à long terme des médicaments appliqué en l'espèce. Les extraits de la

ligne directrice du Royal College of Physicians, invoqués par la défenderesse, insistent sur le caractère chronique de l'obésité et indiquent que «[l]es programmes de traitement doivent s'inscrire dans le long terme, et si possible durer toute la vie, et inclure des mesures pour prévenir une rechute». De tels programmes visent manifestement l'ensemble des thérapies mises en œuvre dans le traitement de cette affection. Ils peuvent inclure un traitement par médication, lequel ne constitue cependant, selon la décision du 9 décembre 1996, qu'un traitement adjuvant de deuxième intention.

- 218 De même, les passages de la ligne directrice de l'American Society for Clinical Nutrition, cités par la Commission, se réfèrent incontestablement au traitement global de l'obésité et ne visent pas de manière spécifique l'appréciation de l'efficacité des médicaments. Cette ligne directrice rappelle d'ailleurs que la pharmacothérapie constitue uniquement un traitement adjuvant de deuxième intention.
- 219 Enfin, dans la ligne directrice écossaise, de novembre 1996, la définition liminaire de la notion de «maintien du poids», selon laquelle, «[p]ar ce terme, il faut entendre le maintien à long terme, c'est-à-dire sur plus de deux ans, du poids corporel atteint après la période de perte de poids», vise de manière générale l'ensemble des thérapies mis en œuvre dans le traitement de l'obésité. Elle ne permet pas de conclure que le maintien du poids, durant une telle période, constitue le critère d'appréciation de l'efficacité des médicaments dans le traitement de l'obésité. Par ailleurs, sous la rubrique «Sélection de médicament et durée de traitement», dans laquelle l'usage à long terme des médicaments est envisagé, la ligne directrice énonce que de nombreux médicaments plus anciens ont donné lieu à des usages abusifs, que certains présentaient une action de type amphétaminique entraînant une dépendance et que «[l]e groupe chargé du suivi de la ligne directrice [(Guideline Development Group)] considère que ces médicaments ne devraient pas être employés tant qu'ils n'ont pas fait l'objet d'une évaluation séparée dans le cadre d'une utilisation prolongée (supérieure à un an)». Replacé dans son contexte, ce passage, invoqué par la Commission, vise ainsi plus spécialement l'évaluation des effets indésirables des substances examinées, lors d'un emploi prolongé. Au préalable, la ligne directrice avait

énoncé, sous la même rubrique, que le groupe susmentionné considérait que la limitation d'une pharmacothérapie à une période maximale de trois mois était inappropriée et qu'une thérapie continue pouvait être justifiée, tout en relevant expressément que cette question restait cependant soumise à débat. Cette ligne directrice ne permet donc pas de dégager l'existence d'un prétendu consensus médical en faveur du critère de l'efficacité à long terme, tel qu'il a été appliqué en l'espèce. De surcroît, elle ne fait état d'aucune donnée ou information nouvelle, qui n'aurait pas été disponible en 1996, pour justifier le caractère inapproprié d'un traitement par médication limité à trois mois.

- 220 Dans ces conditions, en l'absence de toute donnée scientifique ou information nouvelles relatives à l'appréciation de l'efficacité des substances considérées, l'article 11 de la directive 65/65 s'opposait à ce que l'autorité compétente revienne sur l'appréciation positive de l'efficacité des substances considérées, qui avait été émise en 1996. Il s'ensuit que les décisions attaquées enfreignent en tout état de cause les dispositions de cet article.
- 221 Les décisions attaquées doivent être annulées en ce qu'elles visent les médicaments commercialisés par les requérantes.

Sur les dépens

- 222 Aux termes de l'article 87, paragraphe 2, du règlement de procédure toute partie qui succombe est condamnée aux dépens, s'il est conclu en ce sens. La défenderesse ayant succombé en ses conclusions, elle supportera l'ensemble des dépens, y compris, ceux afférents aux procédures de référé, conformément aux conclusions des requérantes.

Par ces motifs,

LE TRIBUNAL (deuxième chambre élargie),

déclare et arrête:

- 1) Les décisions de la Commission du 9 mars 2000 [C (2000) 452, C (2000) 453 et C (2000) 608] sont annulées en ce qu'elles visent les médicaments commercialisés par les requérantes.
- 2) La Commission supportera l'ensemble des dépens, y compris ceux exposés dans le cadre des procédures de référé.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Ainsi prononcé en audience publique à Luxembourg, le 26 novembre 2002.

Le greffier

Le président

H. Jung

R. M. Moura Ramos

II - 5030

Table des matières

Cadre juridique	II-4951
Directive 65/65/CEE	II-4951
Directive 75/318/CEE	II-4953
Directive 75/319/CEE	II-4954
Code communautaire des médicaments à usage humain	II-4957
Faits à l'origine du litige	II-4958
Décision C (96) 3608 final/1 de la Commission, du 9 décembre 1996	II-4960
Décision C (2000) 453, concernant le retrait des AMM des médicaments qui contiennent de l'amfépramone, attaquée dans les affaires T-74/00, T-76/00 et T-141/00	II-4965
Décision C (2000) 452, concernant le retrait des AMM des médicaments qui contiennent de la phentermine, attaquée dans les affaires T-132/00 et T-137/00	II-4972
Décision C (2000) 608, concernant le retrait des AMM des médicaments qui contiennent notamment du clobenzorex, du fenproporex et de la norpseudoéphédrine, attaquée dans les affaires T-83/00, T-84/00 et T-85/00	II-4975
Procédure	II-4978
Conclusions des parties	II-4981
En droit	II-4985
1. Sur le moyen tiré de l'incompétence de la Commission pour prendre les décisions attaquées	II-4986
Moyens et arguments des parties	II-4986
Appréciation du Tribunal	II-4992
Régime juridique des AMM des médicaments visés par les décisions attaquées au regard des principes de droit transitoire	II-4992
Portée juridique de la controverse relative à l'incidence de la décision du 9 décembre 1996	II-4994
Autorité compétente pour statuer après avis du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319	II-4996
Qualification des AMM nationales harmonisées par les États membres, après avis du CSP au titre de l'article 12 de la directive 75/319	II-5003

2. Sur l'interprétation des conditions de retrait des AMM de médicaments énoncées à l'article 11 de la directive 65/65	II- 5006
Exposé sommaire des arguments des parties	II- 5006
Appréciation du Tribunal	II- 5011
Critères de retrait d'une AMM et régime de la preuve	II- 5011
— Prise en compte exclusive des considérations relatives à la protection de la santé, dans les décisions relatives à l'autorisation des médicaments	II- 5012
— Réévaluation du bilan bénéfices/risques au vu des données nouvelles	II- 5013
— Régime de la preuve en relation avec le principe de précaution	II- 5014
Examen des décisions attaquées	II- 5019
Sur les dépens	II- 5029