Recueil de la jurisprudence

CONCLUSIONS DE L'AVOCAT GÉNÉRAL
M. NILS WAHL
présentées le 20 mai 2014[1]

Affaire C-104/13

AS «Olainfarm»
contre
Latvijas Republikas Veselības ministrija
Zāļu valsts aģentūra

[demande de décision préjudicielle formée par l'Augstākās tiesas Senāts (Lettonie)]

«Politique industrielle — Directive 2001/83/CE — Médicaments à usage humain — Autorisation de mise sur le marché — Article 10 — Médicament générique — Notion de 'médicament de référence' — Article 10 bis — Médicament à base de substances actives d'usage médical bien établi — Droit subjectif du titulaire d'une autorisation d'un médicament de référence de s'opposer à l'enregistrement d'un médicament générique»

1. Une entreprise pharmaceutique s'est vu délivrer une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à base de substances actives d'usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans l'Union européenne (également dénommé «médicament bien établi»). L'autorité nationale compétente a alors délivré une autorisation de mise sur le marché d'un générique utilisant ce médicament en tant que produit de référence.

2. Un médicament bien établi peut-il servir de produit de référence? De plus, le fabricant d'un tel produit de référence dispose-t-il, en vertu du droit de l'Union, du droit de contester la décision d'enregistrement du générique prise par l'autorité nationale? Dans la présente affaire, l'Augstākās tiesas Senāts (Cour suprême, Lettonie) entend obtenir des éclaircissements sur ces questions.

I – **Le cadre juridique**

A – *Directive 2001/83/CE*[2]

3. Il ressort du considérant 2 de la directive 2001/83 que toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique. Toutefois, le considérant 3 prévoit que ce but doit être néanmoins compatible avec la nécessité de garantir le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de l'Union.

1 — Langue originale: l'anglais.

2 — Directive du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311, p. 67), telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004 (JO L 136, p. 34).

4. En vertu du considérant 9, l'obtention d'une autorisation d'un médicament essentiellement analogue à un médicament autorisé ne saurait désavantager les firmes innovatrices. Le considérant 10 ajoute que des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse.

5. L'article 6 se rapporte à l'autorisation de médicaments devant être mis sur le marché. Il est rédigé comme suit:

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

6. L'article 8 énonce les conditions d'autorisation d'un médicament. Il prévoit que:

«1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament […], une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné […].

[…]

3. À la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

[…]

i) résultat des essais:

— physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,

— toxicologiques et pharmacologiques,

— cliniques».

7. L'article 10 se rapporte à la procédure de mise sur le marché de génériques. Il est rédigé comme suit:

«1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou [l'Union].

Un médicament générique autorisé en vertu de la présente disposition ne peut être commercialisé avant le terme de la période de dix ans suivant l'autorisation initiale du médicament de référence.

[…]

La période de dix ans visée au deuxième alinéa est portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

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

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

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

[…]

5. Outre les dispositions énoncées au paragraphe 1, lorsque est présentée une demande concernant une nouvelle indication pour une substance bien établie, une période non cumulative d’exclusivité des données d’un an est octroyée pour autant que des études précliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication.»

8. L’article 10 bis prévoit une dérogation à la condition exigeant de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques dans le cadre de l’autorisation de médicaments à base de substances actives bien établies. Il énonce que:

«Par dérogation à l’article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n’est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s’il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d’un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans [l’Union] et présentent une efficacité reconnue ainsi qu’un niveau acceptable de sécurité en vertu des conditions prévues à l’annexe I. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée.»

B – *Droit letton*

9. Les dérogations prévues à l’article 10 de la directive 2001/83 ont été transposées en droit letton par l’article 28 du décret nº 376 du Conseil des ministres, du 9 mai 2006, relatif à la procédure d’enregistrement des médicaments (Ministru kabineta 2006. Gada 9. maija noteikemu nº 376 «Zāļu reģistrēšanas kārtība», ci-après le «décret nº 376»).

10. L’article 28 du décret nº 376 prévoit ce qui suit:

«Le demandeur d’un enregistrement a le droit de ne pas fournir les résultats des essais précliniques et des études cliniques (nonobstant les exigences visées au point 17.10 du présent décret, mais sans préjudice des dispositions normatives applicables à la protection de la propriété industrielle et commerciale), s’il peut démontrer:

1) que le médicament est un médicament générique d’un médicament de référence enregistré dans un des États membres de l’Espace économique européen depuis au moins huit ans. Dans ce cas, l’enregistrement du médicament générique n’entrera pas en vigueur avant le terme de la période de dix ans suivant la date d’enregistrement du médicament de référence dans les États membres de l’Espace économique européen […];

2) que la (les) substance(s) active(s) présente(s) dans la composition du médicament est (sont) d’un usage médical bien établi dans un État membre de l’Espace économique européen depuis au moins dix ans dans la composition d’un médicament déjà enregistré et présente(nt) une

efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité conformément à l'annexe 4 du présent décret. Dans ce cas, les résultats des essais et des études sont remplacés par une référence à une documentation bibliographique scientifique appropriée.»

II – **Les faits à l'origine du litige, la procédure au principal et les questions préjudicielles**

11. En 2003, l'entreprise pharmaceutique AS «Olainfarm» ayant son siège en Lettonie (ci-après «Olainfarm») a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché letton d'un médicament appelé NEIROMIDIN. À cette époque, la République de Lettonie n'était pas un État membre de l'Union. Par conséquent, le médicament a été autorisé en vertu du droit national alors en vigueur. Celui-ci ne correspondait qu'en partie aux dispositions de droit de l'Union régissant l'autorisation des médicaments.

12. En 2008, à la suite de l'adhésion de la République de Lettonie à l'Union, Olainfarm a sollicité et obtenu une autorisation de mise sur le marché du NEIROMIDIN en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83, au motif que les substances actives du médicament en question étaient d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans l'Union. En 2011, AS «Grindeks» (ci-après «Grindeks»), une autre entreprise pharmaceutique lettone, a sollicité et obtenu une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique appelé IPIDAKRINE-GRINDEKS. La demande indiquait que le NEIROMIDIN constituait le produit de référence.

13. Olainfarm a saisi le Latvijas Republikas Veselības ministrija (ministère national de la Santé, Lettonie, ci-après le «ministère») d'un recours pour tenter d'obtenir l'annulation de l'autorisation du médicament générique. En substance, Olainfarm a indiqué que le dossier du médicament de référence (à savoir le NEIROMIDIN) n'était pas conforme aux exigences de la législation de l'Union. Toutefois, le ministère a constaté qu'Olainfarm – qui est le fabricant du médicament de référence – n'avait pas de droit de contestation individuel de la décision d'autorisation du générique.

14. Pour contester cette décision, Olainfarm a saisi l'administratīvā rajona tiesa (tribunal administratif de district) d'un recours, puis interjeté appel devant l'administratīvā apgabaltiesa (cour administrative régionale). Il a motivé son intérêt à agir par le fait que Grindeks avait bénéficié d'un avantage indu au détriment d'Olainfarm, qui était engagée dans de longues et coûteuses études en vue de solliciter l'autorisation de son produit conformément à l'article 8 de la directive 2001/83 et de bénéficier de la période de protection de dix ans prévue par la directive. De plus, Olainfarm a fait remarquer que le renvoi à un «médicament de référence» devait être conforme à la définition de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de ladite directive. À ce titre, il a considéré que la définition était exhaustive et ne pouvait pas être interprétée de manière large pour s'appliquer à des médicaments bien établis. Par conséquent, un produit tel que le NEIROMIDIN ne pouvait pas être utilisé comme médicament de référence, l'autorisation correspondante étant contraire à l'article 8 de la directive 2001/83.

15. Selon Grindeks et l'autorité nationale compétente, le fabricant d'un produit de référence ne dispose d'aucun droit individuel de former un recours contre la décision du ministère portant enregistrement du médicament générique. De plus, un médicament autorisé en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83 pourrait, selon eux, servir de médicament de référence pendant la procédure d'autorisation de médicaments génériques. Selon Grindeks, si, après l'adhésion d'un État à l'Union, le dossier d'un médicament de référence, nécessaire à la demande d'autorisation, a été mis à jour, de sorte que les conditions d'autorisation de la directive 2001/83 sont remplies, un tel médicament peut être utilisé comme référence au sens de la directive. Grindeks fait également observer qu'un médicament précédemment autorisé ne pourrait pas – contrairement à ce qu'a prétendu Olainfarm – être de nouveau autorisé et continuer de bénéficier d'une protection. Un tel médicament ne pourrait pas non plus bénéficier d'une période de protection supplémentaire. En outre, Grindeks a estimé que la période d'exclusivité des données au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 ne

s'appliquait qu'à des substances véritablement nouvelles et qui faisaient l'objet d'un premier enregistrement. Par conséquent, l'autorisation du médicament générique n'avait conféré à Grindeks aucun avantage par rapport à Olainfarm. Il en était ainsi essentiellement parce que la période de protection des données portant sur les médicaments enregistrés par Olainfarm avait déjà expiré.

16. Dans ces conditions, l'Augstākās tiesas Senāts a décidé de surseoir à statuer et de poser à la Cour les questions préjudicielles suivantes:

«1) Convient-il d'interpréter l'article 10 ou toute autre disposition de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce sens que le fabricant d'un médicament de référence a un droit subjectif à former un recours contre la décision de l'autorité compétente par laquelle un médicament générique d'un autre fabricant est enregistré en utilisant comme médicament de référence le médicament enregistré par le fabricant du médicament de référence? En d'autres termes, le fabricant du médicament de référence tire-t-il de ladite directive le droit de saisir la justice afin de vérifier si le fabricant du médicament générique a fait référence de manière légale et fondée au médicament enregistré par le fabricant du médicament de référence, conformément aux termes de l'article 10 de la directive?

2) Si la réponse à la première question est affirmative, convient-il d'interpréter les dispositions des articles 10 et 10 bis de la directive en ce sens qu'un médicament enregistré conformément à l'article 10 bis de la directive en tant que médicament d'un usage médical bien établi peut être utilisé comme médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a)?»

17. Olainfarm et Grindeks, de même que les gouvernements letton, estonien et italien, ainsi que la Commission européenne, qui ont présenté des observations écrites dans la présente affaire, ont – excepté le gouvernement estonien – présenté des observations orales lors de l'audience du 20 mars 2014.

III – **Analyse**

A – *Questions préliminaires*

18. En l'espèce, la juridiction de renvoi demande à la Cour d'éclaircir le sens et l'objet de la directive 2001/83 quant à l'autorisation de mise sur le marché de génériques. En particulier, il est question de déterminer si une autorisation de mise sur le marché d'un médicament bien établi confère à son titulaire un droit de contester (la légalité de) l'autorisation d'un générique accordée par référence à ce médicament (première question préjudicielle). Dans ce cadre, elle entend également savoir si un médicament bien établi peut être utilisé comme référence pour un générique (seconde question préjudicielle).

19. La juridiction de renvoi a articulé sa seconde question de manière à la subordonner à la première et à n'y répondre qu'en cas de réponse affirmative à la première. Si les deux questions sont indubitablement liées, la seconde présente manifestement un intérêt propre. La seconde question entend éclaircir le sens de l'expression «médicament de référence» dans le cadre de la directive 2001/83 et, selon moi, il conviendrait d'y répondre indépendamment de la conclusion retenue pour la première question. En outre, étant donné que, en réalité, la réponse à la seconde question a des répercussions sur la réponse qu'il convient de donner à la première, je commencerai mon analyse par la seconde question. Toutefois, avant d'aborder ces questions, quelques propos préliminaires s'imposent.

20. La directive 2001/83 ne contenant pas de réponse claire à l'une ou l'autre des deux questions préjudicielles, il convient de s'attacher aux objectifs qui sous-tendent la directive. Ces objectifs – tels qu'ils figurent aux considérants 2 et 3 – sont essentiellement de deux ordres. D'une part, toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique dans l'Union. D'autre part, ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner indûment le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments.

21. Conformément à l'objectif primordial de santé publique, tous les médicaments mis sur le marché d'un État membre en vertu de l'article 6 de la directive 2001/83 doivent remplir certaines conditions définies à l'article 8 de celle-ci. Cette disposition prévoit une règle principale en vertu de laquelle le fabricant du médicament en question doit en démontrer la sécurité en fournissant aux autorités nationales compétentes les résultats d'études précliniques et d'essais cliniques attestant la sécurité et l'efficacité du produit concerné.

22. Ce principe admet cependant des exceptions [3].

23. Premièrement, en vertu de l'article 10 de la directive 2001/83, un fabricant qui entend lancer un médicament générique [4] d'un médicament déjà autorisé (dénommé le «médicament de référence» dans la directive) n'est pas tenu de fournir les résultats de ces études et essais lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le simple renvoi au dossier du produit de référence suffit.

24. Deuxièmement, l'article 10 bis de la directive 2001/83 prévoit une procédure similaire simplifiée – qui ne comprend pas de phase d'études et d'essais cliniques et permet de ne faire référence qu'à une documentation bibliographique scientifique. Cette procédure peut être utilisée lorsque le fabricant d'un médicament peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage médical «bien établi» dans l'Union pendant une période de temps significative (à savoir, au moins dix ans).

25. La raison d'être de ces exceptions est tout simplement que des études et essais supplémentaires ne contribueraient pas à garantir la santé publique pour autant que la sécurité et l'efficacité des mêmes substances aient déjà été constatées. Selon que l'on suive l'une ou l'autre des procédures simplifiées susmentionnées, un tel constat sera établi soit en démontrant que le médicament est un générique d'un médicament de référence spécifique autorisé en vertu de l'article 6 depuis au moins huit ans (article 10), soit en démontrant que le produit est composé de substances actives utilisées à grande échelle depuis au moins dix ans (article 10 bis) [5]. En effet, étant donné que les essais sur l'homme et l'animal qui ne sont pas nécessaires doivent être évités autant que possible, conduire des essais répétés sans bénéfice établi pour la santé publique irait à l'encontre de cet objectif [6].

3 — Ces exceptions figurent aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater de la directive 2001/83. Seules les exceptions figurant aux articles 10 et 10 bis sont pertinentes pour la présente affaire, de sorte que les points suivants ne seront consacrés qu'à celles-ci.

4 — En vertu de l'article 10, paragraphe 2, sous b), pour être qualifié de générique, le médicament en question doit avoir la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le produit de référence. De plus, le générique doit être bio-équivalent au produit de référence. Cela doit être démontré par des études appropriées de biodisponibilité.

5 — La documentation à fournir concernant les demandes au titre de l'article 10 bis est précisée à la partie II de l'annexe I de la directive 2001/83. Elle prévoit, entre autres, que «[l]a documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de pré commercialisation et de post commercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables, doivent être communiqués».

6 — L'intention du législateur d'éviter des essais qui ne sont pas nécessaires figure clairement au considérant 10 de la directive 2001/83. Voir, également, arrêt AstraZeneca/Commission (T-321/05, EU:T:2010:266, point 666 et jurisprudence citée).

26. Toutefois, une condition importante s'applique ici. Utiliser l'exception relative aux médicaments génériques au titre de l'article 10 de la directive 2001/83 ne doit pas désavantager, d'un point de vue de la concurrence, les fabricants investissant dans la recherche afin de développer de nouveaux médicaments, par rapport à des fabricants de génériques. C'est ce que confirme le considérant 9 de la directive. Pour encourager l'innovation, une période d'exclusivité est prévue à l'article 10 de ladite directive pour les fabricants commercialisant de nouveaux médicaments.

27. Deux remarques s'imposent. Premièrement, les résultats d'études précliniques et d'essais cliniques bénéficient d'une protection spéciale pendant huit ans (exclusivité de données). Une demande de mise sur le marché d'un médicament générique ne peut être introduite sur le fondement de ces données qu'après expiration de cette période de huit ans. Deuxièmement, une fois qu'une autorisation de mise sur le marché a été accordée pour un générique, celui-ci ne peut pas être mis sur le marché avant l'expiration d'une période de deux ans (exclusivité de marché). Au total, une période de protection de dix ans (ou de onze ans au maximum dans les conditions visées à l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83) est accordée pour le produit de référence à partir de la date d'autorisation initiale de ce produit.

28. Par conséquent, toute interprétation des dispositions de la directive 2001/83 doit mettre adéquatement en balance les objectifs qui la sous-tendent (notamment, la nécessité de sauvegarder la santé publique et de promouvoir l'innovation). Dans ce contexte, j'aborderai maintenant (en ordre inversé) les questions préjudicielles.

B – *Définition du sens de «médicament de référence»*

29. La seconde question porte sur la notion de «médicament de référence» au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83. Plus particulièrement, la question est de savoir si un médicament bien établi et autorisé en vertu de l'article 10 bis de la directive, tel que celui en cause dans la procédure au principal, peut être utilisé comme médicament de référence pour un générique faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 10, paragraphe 1.

30. La question met en exergue les différentes manières d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament en vertu de la directive 2001/83. D'une part, une telle autorisation peut être accordée au titre de la procédure plus exigeante prévue à l'article 8 de ladite directive. Il a déjà été indiqué que cette procédure exige une documentation complète des résultats des études précliniques et des essais cliniques démontrant la sécurité et l'efficacité du produit concerné. D'autre part, l'autorisation peut être accordée par une procédure simplifiée en vertu de l'article 10 bis de la directive (ou de l'article 10 pour les génériques). Pour démontrer la sécurité et l'efficacité d'un médicament, il suffit, pour les besoins de cette procédure, de montrer que le produit est composé de substances actives dont l'usage médical est bien établi dans l'Union depuis au moins dix ans. Dans un tel scénario, les études et essais sont remplacés par des références détaillées à une documentation scientifique, à savoir des informations déjà dans le domaine public [7].

7 — Pour les critères d'un usage médical bien établi, voir lignes directrices, guide pour les demandeurs, volume 2 A: procédures d'autorisation de mise sur le marché, chapitre 1, autorisation de mise sur le marché, p. 33 et 34 (guide aux demandeurs). Disponible à l'adresse: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf.

31. En conséquence, la seconde question vise essentiellement à déterminer si – compte tenu de l'objectif de santé publique qui sous-tend la directive – un médicament bien établi et autorisé en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83 peut être considéré comme un produit de référence pour un générique à l'instar d'un médicament autorisé en vertu de l'article 8 et dont les résultats d'études et d'essais pertinents ont été fournis aux autorités compétentes. En d'autres termes, un médicament contenant des substances actives bien établies a-t-il la même valeur de garantie de santé publique étant donné que sa sécurité n'est garantie qu'«indirectement»?

32. J'estime qu'il convient de répondre à cette question par l'affirmative.

33. Je suis conscient du fait que la définition de «médicament de référence» prévue à l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83[8] ne vise expressément que les produits autorisés conformément à l'article 8 de la directive, mais pas les médicaments bien établis autorisés en vertu de l'article 10 bis.

34. Toutefois, aucune raison valable ne peut expliquer pourquoi il ne pourrait pas être admis d'utiliser un médicament bien établi comme produit de référence pour un générique. Il en est ainsi pour les raisons suivantes.

35. Comme il est indiqué au point 25 des présentes conclusions, les deux exceptions à l'article 8 de la directive 2001/83 – à savoir, l'article 10 pour les génériques et l'article 10 bis pour les médicaments bien établis – visent à éviter les essais pratiqués sur des animaux et chez l'homme qui ne sont pas nécessaires. S'il est recouru à de telles procédures, la sécurité et l'efficacité d'un produit faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché peuvent être démontrées par d'autres moyens.

36. Comme en l'espèce, supposons qu'un médicament bien établi, autorisé en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83, soit utilisé comme référence pour un générique (donc, au lieu d'un produit autorisé en vertu de l'article 8). Dans de telles circonstances, les autorités compétentes procéderaient à l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du générique sur la base du dossier du médicament bien établi. Plus précisément, cette évaluation se fonderait sur la documentation scientifique considérée comme suffisante pour démontrer la sécurité et l'efficacité des substances actives du produit. Cela pourrait-il aller à l'encontre de l'objectif de santé publique de la directive 2001/83?

37. Je ne le pense pas.

38. En effet, en prévoyant une exception pour les médicaments bien établis dans la directive 2001/83, le législateur de l'Union a clairement admis que la procédure au titre de l'article 10 bis garantissait adéquatement d'atteindre cet objectif (même sans fournir de documentation concernant les résultats des études précliniques et des essais cliniques). Dans ces circonstances, je ne vois pas comment l'autorisation d'une «copie» (un générique) de ce produit pourrait – pas plus que la mise sur le marché du produit de référence lui-même –s'opposer à l'objectif de santé publique qui sous-tend la directive 2001/83. Au contraire, permettre pareille référence garantit de ne pas devoir réaliser des essais inutiles sur des animaux ou chez l'homme.

39. Il convient également de ne pas perdre de vue un autre point, à savoir le contenu des lignes directrices de la Commission sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché[9], auxquelles certaines parties se sont référées dans leurs observations écrites. Il est vrai que ces lignes directrices ne sont pas juridiquement contraignantes. Comme l'a reconnu la Cour, les lignes directrices peuvent

8 — Cette définition – accompagnée d'une refonte complète de l'article 10 de la directive 2001/83 qui avait initialement énuméré toutes les exceptions possibles à la disposition principale de l'article 8 – a été introduite par la directive 2004/27.

9 — Voir note 7 des présentes conclusions.

néanmoins servir de point de référence pour l'appréciation du juge [10]. Concernant la question en cause, ces lignes directrices prévoient qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un générique peut faire référence au «dossier d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans l'[Union européenne] en vertu des articles 8, paragraphe 3, 10 bis, 10 ter ou 10 quater de la directive 2001/83» [11]. En effet, accepter de faire référence à des médicaments bien établis s'explique aussi par le fait que l'autorisation d'un tel produit est basée sur un usage des substances en question pour lequel il existe effectivement une documentation. Par conséquent, leur sécurité et efficacité ont été contrôlées par l'autorité nationale qui a délivré l'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83.

40. Enfin, le fait d'admettre l'utilisation d'un médicament bien établi comme produit de référence est (quoique implicitement) corroboré par l'arrêt de la Cour dans l'affaire Generics (UK) [12], relative au sens de «médicament de référence» [13]. Dans ce contexte, la Cour a retenu que seuls les médicaments autorisés conformément aux dispositions de la directive 2001/83 pouvaient servir de médicament de référence pour des génériques [14]. Il est particulièrement important de noter ici que la Cour a fermement rejeté l'idée que, concernant l'autorisation de génériques, l'article 10 de la directive 2001/83 puisse être interprété comme assouplissant les conditions de sécurité et d'efficacité résultant de la directive. Pour ne pas compromettre les normes de sécurité et d'efficacité auxquelles doivent impérativement satisfaire les médicaments mis sur le marché, il a été considéré qu'il était primordial pour l'autorité compétente de disposer de tous les renseignements et documents afférents au médicament de référence lors de l'évaluation de la demande relative à un générique [15]. En vertu de l'article 10, concernant les génériques, le critère décisif permettant de s'écarter de la règle générale (exigeant de fournir les résultats des études précliniques et des essais cliniques) est donc que l'autorité compétente dispose de tous les renseignements et documents afférents au médicament de référence qui en démontrent la sécurité et l'efficacité [16].

41. Appliqué à la présente affaire, ce raisonnement m'amène à retenir ce qui suit. Pour qu'un produit soit qualifié de médicament de référence, deux critères cumulatifs doivent être remplis. Premièrement, le produit de référence doit avoir reçu une autorisation de mise sur le marché en vertu de la directive 2001/83. Deuxièmement, les autorités compétentes doivent être en mesure d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit de référence. Comme il a été expliqué ci-dessus, les deux critères sont également satisfaits lorsqu'un médicament bien établi est utilisé comme produit de référence pour un générique.

42. Par conséquent, je considère qu'un médicament enregistré en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83 peut être utilisé comme médicament de référence pour les besoins de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive.

10 — Voir arrêt AstraZeneca (C-223/01, EU:C:2003:546 point 28). Voir, également, conclusions de l'avocat général Jacobs dans l'affaire SmithKline Beecham (C-74/03, EU:C:2004:541, point 92) et de l'avocat général Mazak dans l'affaire Generics (UK) (C-527/07, EU:C:2009:197, point 37).

11 — Lignes directrices de la Commission, guide pour les demandeurs, p. 29, citées à la note 7.

12 — EU:C:2009:379.

13 — Dans cette affaire, il était question de savoir si un produit qui n'avait pas été autorisé en vertu de la directive 2001/83 pouvait néanmoins être utilisé comme produit de référence. Par renvoi à l'objectif essentiel de garantie de la santé publique prévu par la directive, la Cour a exclu cette possibilité. Voir, notamment, points 26 et 37 de l'arrêt.

14 — Arrêt Generics (UK) (EU:C:2009:379, points 23 et 30). Pour faire aboutir une demande relative à un générique, le demandeur doit pouvoir démontrer que le médicament de référence a été autorisé en vertu du droit de l'Union en vigueur à la date de la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence. Voir, également, arrêt AstraZeneca (EU:C:2003:546, point 23).

15 — Voir arrêt Generics (UK) (EU:C:2009:379, points 23 à 26 et jurisprudence citée).

16 — Ibidem, point 27 et jurisprudence citée. En d'autres termes, l'obligation d'un demandeur de fournir des résultats d'études et d'essais visés à l'article 8, paragraphe 3, sous i), de la directive 2001/83 ne saurait être palliée qu'en démontrant que le médicament en question est à ce point analogue au médicament de référence, qui a déjà fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en vertu du droit de l'Union, qu'il ne diffère pas significativement de ce produit en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.

C – Droit de contestation d'une décision d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique

43. Par sa première question, la juridiction de renvoi demande, en substance, si le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit de référence (également dénommé «titulaire») dispose, en vertu du droit de l'Union, du droit de contester l'autorisation de mise sur le marché d'un générique utilisant ce médicament comme produit de référence et, si tel est le cas, dans quelles circonstances. La question porte donc sur le fait de savoir si un tel droit peut être inféré du droit de l'Union ou si, au contraire, cette question reste du ressort du droit national.

44. J'estime qu'un tel droit peut être inféré de la directive 2001/83.

45. La question litigieuse dans l'affaire dont est saisie la juridiction de renvoi ne porte pas sur le point de savoir si le droit letton prévoit des garanties adéquates permettant aux particuliers de bénéficier de garanties procédurales effectives lorsque le droit de l'Union exige des États membres de prévoir pareilles garanties. La question est plutôt de savoir si le droit de l'Union prévoit un droit qui permettrait d'exiger des États membres de prévoir des garanties procédurales dans leur propre système juridique. En effet, comme l'ont fait observer les gouvernements estonien et italien, la Cour a précédemment été saisie d'affaires [17] dans lesquelles le titulaire avait contesté la légalité de l'autorisation de mise sur le marché d'un générique de son produit dans le cadre de la procédure nationale d'autorisation. Toutefois, ces affaires n'ont expressément pas abordé la question de savoir si un tel droit pouvait directement être inféré ou non du droit de l'Union.

46. Comme nous l'avons expliqué ci-dessus, outre les questions de santé publique prévues par les dispositions de la directive 2001/83 – et notamment les articles 8 et 10 de celle-ci –, l'autre objectif clé de la directive est de ne pas désavantager les entreprises pharmaceutiques contribuant à l'innovation par rapport à des fabricants de produits génériques [18]. Compte tenu de cela, il est manifestement important que des mesures de protection adéquates soient mises en place pour permettre à ces entreprises de se protéger contre les concurrents de génériques (sous réserve de remplir certaines conditions). Au regard de ce qui précède, le fait de prévoir, pour le titulaire, un droit de contestation individuel de l'autorisation de mise sur le marché de génériques concurrents offre précisément un moyen d'atteindre ce résultat.

47. En effet, comme l'admet la majorité des parties ayant présenté des observations, la délivrance d'une autorisation pour un générique affecte potentiellement le fabricant du médicament de référence. Toutefois, il y a un désaccord sur ce que peut être exactement la protection d'intérêts commerciaux dans ce contexte.

48. Comme l'ont indiqué la Commission et le gouvernement italien, on peut légitimement supposer que la mise sur le marché d'un générique aura un impact sur les ventes et les conditions de concurrence du produit de référence. Comme je l'ai expliqué au point 27 des présentes conclusions, cette question ressort de l'article 10 de la directive 2001/83: un générique ne peut être mis sur le marché pendant la période de protection de dix ans dont bénéficie le produit de référence en vertu de l'article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa. Cette disposition prévoit une exclusivité de commercialisation du produit de référence d'une durée de dix ans à partir de l'autorisation initiale de ce produit.

17 — Voir, par exemple, arrêts Scotia Pharmaceuticals (C-440/93, EU:C:1995:307); AstraZeneca (EU:C:2003:546); Smithkline Beecham (EU:C:2005:39), et Generics (UK) (EU:C:2009:379).

18 — Arrêt AstraZeneca (EU:C:2003:546, points 667 et 668 et jurisprudence citée).

49. Dans ce contexte, supposons que les autorités nationales compétentes délivrent néanmoins une autorisation de mise sur le marché d'un générique dans des conditions où, par exemple, il n'est pas certain que le produit faisant l'objet d'une demande d'autorisation en vertu de l'article 10 est réellement un générique du produit de référence (ou si des doutes surgissent concernant le mode de calcul de la période de protection de dix ans). Si le titulaire ne disposait pas d'un droit de contester cette décision – quels que soient les motifs invoqués [19] –, je considère que cela tiendrait clairement en échec l'objectif consistant à garantir qu'aucun médicament générique ne sera mis sur le marché pendant la période de protection de dix ans prévue à l'article 10 de la directive 2001/83. En effet, toute autre conclusion limiterait considérablement l'effet utile de cette période de protection. Par conséquent, cela serait contraire à l'objectif qui sous-tend la directive, à savoir promouvoir l'innovation.

50. Cela étant dit, je ne peux pas déduire de la directive 2001/83 de droit plus étendu qui irait au-delà de cette période. Une fois la période de protection de dix ans expirée, le titulaire ne bénéficie plus d'aucune exclusivité de marché et se trouve donc dans la même situation que toute autre tierce partie. En effet, étendre le droit de contester une décision de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique au-delà de la période de dix ans expressément prévue à l'article 10 de la directive permettrait au titulaire de bloquer l'entrée sur le marché de concurrents en restreignant l'utilisation d'informations déjà dans le domaine public.

51. Toutefois, il est loisible de se demander si le même raisonnement s'applique lorsque, comme dans l'affaire dont est saisie la juridiction de renvoi, le produit de référence contient lui-même des substances actives d'usage médical bien établi dans l'Union depuis au moins dix ans. En d'autres termes, le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un tel médicament dispose-t-il du même droit d'exclusivité de marché?

52. Je crois que tel est le cas.

53. Certes, il pourrait être soutenu que, dans de telles circonstances, il n'y a aucune réelle nécessité de protéger le titulaire. En particulier, il en serait ainsi en raison du fait que le développement de médicaments bien établis n'exige aucun effort d'innovation justifiant une protection spéciale (comparativement à des produits autorisés en vertu de l'article 8). En outre, comme Grindeks et le gouvernement letton, il pourrait être soutenu que la période d'exclusivité des données en vertu de l'article 10 de la directive 2001/83 ne couvre que des substances véritablement nouvelles et qui font l'objet d'un premier enregistrement.

54. Il est vrai que, si le produit de référence a été approuvé en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83, il n'est nécessaire de ne protéger aucune donnée et l'on peut dire que le niveau d'innovation de tels produits est inférieur à celui de produits approuvés en vertu de l'article 8. Il en est ainsi en raison du fait que, comme je l'ai indiqué ci-dessus, le produit de référence avait été approuvé sur le fondement d'un dossier contenant des références à de la documentation scientifique pertinente et non pas d'une recherche approfondie qui aurait permis de compiler un dossier contenant des résultats détaillés d'études précliniques et d'essais cliniques (comme dans le cadre de l'article 8).

55. Toutefois, dans la mesure où, comme je l'ai suggéré ci-dessus, il est admis d'utiliser un médicament bien établi comme produit de référence d'un médicament générique, il m'est impossible de trouver des raisons convaincantes qui justifieraient de ne pas accorder de période de dix ans de protection également pour ces produits de référence. En effet, l'article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive 2001/83 est sans ambiguïté à ce sujet: une période d'exclusivité de marché de dix ans est accordée pour les produits de référence sans distinction [20].

19 — Ces motifs peuvent porter sur des intérêts tant publics que privés engagés dans l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un générique.

20 — C'est ce que corroborent également les lignes directrices de la Commission, guide pour les demandeurs, citées à la note 7. Voir, notamment, p. 43.

56. Comme expliqué ci-dessus, on peut, il est vrai, soutenir que la force d'innovation du fabricant d'un médicament bien établi en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83 est inférieure à celle d'une entreprise qui aurait investi considérablement dans la recherche pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'une substance active nouvelle. En outre, dans ce scénario, la période de protection des données du produit de référence a expiré. De ce point de vue, il peut indubitablement paraître excessif de suggérer que la période de protection de dix ans devrait néanmoins s'appliquer de la même manière aux médicaments bien établis.

57. Toutefois, ne pas accorder d'exclusivité de marché (et donc de droit de contester une décision autorisant l'enregistrement d'un générique en vue de maintenir l'exclusivité) pour des produits bien établis utilisés comme produits de référence de génériques conférerait un avantage concurrentiel indu à des fabricants de génériques qui pourraient utiliser sans limite le dossier du titulaire. Ce point a été précisé à l'audience: bien qu'un fabricant, tel que Grindeks, pourrait également demander une autorisation de mise sur le marché de son produit en vertu de l'article 10 bis (et compiler lui-même le dossier), il est moins onéreux et plus simple de solliciter une autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 10 pour un médicament générique d'un médicament bien établi. Il en est ainsi car, concernant le générique, la simple référence au dossier initial suffit. Il ne fait aucun doute que le fabricant gagne ainsi du temps et épargne de l'argent.

58. Pour l'essentiel, si une entreprise désire fabriquer un générique d'un médicament ayant déjà été autorisé, il peut être supposé que le titulaire (indépendamment de la procédure d'approbation du produit de référence) a connu un certain succès dans la commercialisation de ce produit. Aussi, si le titulaire ne se voyait pas accorder d'exclusivité de marché de dix ans ni de droit de contester des décisions d'autorisation de mise sur le marché de génériques pendant cette période, les entreprises fabriquant des génériques pourraient bénéficier et tirer parti des efforts de commercialisation déjà effectués pour le produit de référence.

59. Enfin, comme il est suggéré ci-dessus, la protection accordée à un médicament bien établi peut indubitablement paraître disproportionnée ici. Toutefois, rien n'empêche un fabricant tel que Grindeks en l'espèce de déposer initialement une demande sur le fondement de l'article 10 bis pour un produit bien établi au cas où il souhaiterait éviter la période de protection de dix ans en question.

60. J'estime donc que l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 doit être interprété comme conférant au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament de référence le droit de contester une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique utilisant ce médicament comme produit de référence pendant la période de protection de dix ans (ou, selon le cas, la période de onze ans) à laquelle le titulaire a droit en vertu de cette directive.

IV – **Conclusion**

61. Au vu des considérations qui précèdent, je propose à la Cour de répondre aux questions préjudicielles de l'Augstākās tiesas Senāts dans les termes suivants:

Un médicament enregistré en vertu de l'article 10 bis de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, peut être utilisé comme médicament de référence pour les besoins de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive.

L'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 doit être interprété comme conférant au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament de référence le droit de contester une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique utilisant ce médicament comme produit de référence pendant la période de protection de dix ans (ou, selon le cas, la période de onze ans) à laquelle le titulaire a droit en vertu de cette directive.