# CONCLUSIONS DE L'AVOCAT GÉNÉRAL M. PHILIPPE LÉGER

présentées le 9 juin 1998 *

1. La directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques [1], impose-t-elle aux États membres d'adopter des règles procédurales spécifiques en matière de recours en justice dirigé contre une décision de retrait d'une autorisation de mise sur le marché (ci-après l'« AMM ») d'une spécialité pharmaceutique (autrement nommée un « médicament à usage humain » ou encore un « médicament ») rendue par l'autorité nationale compétente? C'est en substance la question qui vous est posée par la Court of Appeal, London.

2. Bien que votre Cour se soit attachée à plusieurs reprises [2] à définir le sens et la portée de nombreuses dispositions de cette directive, il ne nous semble pas inutile d'en rappeler la finalité et l'économie générale et de préciser le contenu des dispositions pertinentes en l'espèce.

## Le cadre législatif communautaire

3. Le médicament, en raison de sa nature spécifique, fait l'objet d'une attention toute particulière du législateur communautaire qui s'est traduite par l'adoption d'un ensemble complexe mais cohérent de directives d'harmonisation, dont la directive 65/65 demeure le texte de base. L'objectif poursuivi est double: il tend à assurer la protection de la santé publique [3] tout en réalisant progressivement la libre circulation des médicaments à usage humain [4].

4. Le système communautaire en matière d'AMM applicable en l'espèce [5] repose sur trois textes fondamentaux: les directives 65/65, 75/318 (autrement nommée la

* Langue originale: le français.

1 — JO 1965, 22, p. 369.

2 — Voir, notamment, vos arrêts du 26 janvier 1984, Clin-Midy e.a. (301/82, Rec. p. 251); du 7 décembre 1993, Pierrel e.a. (C-83/92, Rec. p. I-6419); du 5 octobre 1995, Scotia Pharmaceuticals (C-440/93, Rec. p. I-2851), et du 12 novembre 1996, Smith & Nephew et Primecrown (C-201/94, Rec. p. I-5819). Voir également l'arrêt du 2 avril 1998, Norbrook Laboratories (C-127/95, Rec. p. I-1531), concernant l'interprétation et l'appréciation en validité des directives d'harmonisation des procédures nationales relatives aux médicaments vétérinaires dont les objectifs et de nombreuses dispositions sont analogues à la réglementation communautaire qui nous occupe actuellement (point 36).

3 — Premier considérant de la directive 65/65.

4 — Ibidem, deuxième, troisième et quatrième considérants.

5 — Par opposition au nouveau système communautaire en matière d'AMM entré en vigueur le 1er janvier 1995 qui constitue une étape supplémentaire dans la réalisation du marché unique du médicament et met en œuvre deux procédures inédites:
— une procédure décentralisée réalisée le 14 juin 1993 par la directive 93/39/CEE du Conseil, modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments (JO L 214, p. 22), qui organise la reconnaissance mutuelle des AMM;
— une procédure centralisée adoptée le 22 juillet 1993 par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, 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), qui instaure une AMM communautaire délivrée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments; cette AMM est valable pour toute la Communauté.

« directive 'normes et protocoles' »)[6] et 75/319[7], modifiées par la directive 83/570/CEE du Conseil, du 26 octobre 1983[8].

5. Dans ce système, l'autorité compétente en matière d'AMM de médicaments à usage humain (ci-après l'« autorité » ou l'« autorité nationale ») est essentiellement nationale.

6. L'article 3 de la directive 65/65 dispose en effet qu'aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité de cet État. L'AMM ainsi délivrée n'est valable que sur le territoire de l'État qui l'a accordée. Une nouvelle AMM est nécessaire et doit être obtenue dans chaque État sur le territoire duquel le médicament est commercialisé.

7. Pour éviter des divergences d'appréciation entre les autorités nationales et afin d'atteindre le double objectif de libre circulation des médicaments et de protection de la santé publique, les directives 75/318 et 75/319 ont complété les prescriptions de la directive 65/65.

8. Ces directives imposent aux autorités nationales d'instruire les demandes d'AMM conformément aux protocoles décrits à l'annexe de la directive « normes et protocoles ». Les médicaments mis sur le marché font donc l'objet de contrôles pratiqués selon des méthodes harmonisées et par des experts possédant des qualifications techniques et professionnelles précises.

9. L'article 4 de la directive 65/65, modifié par les directives 75/318, 75/319 et 83/570, définit précisément le déroulement de la procédure à suivre et le contenu du dossier à fournir à l'appui d'une demande de délivrance d'AMM. Ce dossier doit, notamment, comporter les résultats d'essais spécifiques destinés à établir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

10. En outre, les autorités nationales ne peuvent refuser, retirer ou suspendre une AMM que pour des raisons strictement définies par les articles 5, 11 et 21 de la directive 65/65.

11. L'article 5, premier alinéa, de la directive 65/65 précise que l'AMM doit être refusée, d'une part, lorsque le médicament ne répond

6 — 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).

7 — 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).

8 — JO L 332 p. 1.

pas aux trois critères sur la base desquels les décisions d'AMM doivent être prises, à savoir l'innocuité, la qualité, l'effet thérapeutique du produit et, d'autre part, lorsque la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 4, précité.

12. L'article 21 de la directive 65/65 dispose que: « L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive ».

13. Ces raisons figurent à l'article 11 de la directive 65/65, modifié par la directive 83/570, qui précise que: « Les autorités compétentes des États membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive 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 la spécialité pharmaceutique ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

L'autorisation est également suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu que les renseignements figurant dans le dossier en vertu des articles 4 et 4 bis sont erronés ... ou lorsque les contrôles [effectués sur le produit fini, sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication selon des méthodes harmonisées par les directives 65/65 et 75/319 et par des experts possédant des qualifications techniques ou professionnelles précises] ... n'ont pas été effectués. »

14. De plus, l'article 12, premier alinéa, de la directive 65/65 énonce que: « Toute décision prise aux termes des articles 5 ... et 11 devra être motivée de façon précise. Elle sera notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté. »

15. Enfin, ces directives d'harmonisation introduisent plusieurs éléments de reconnaissance mutuelle dans la législation pharmaceutique communautaire. Il en est ainsi des articles 8 et suivants de la directive 75/319, modifiés par la directive 83/570, qui mettent en place une procédure de concertation grâce à l'intervention d'un organe communautaire: le comité des spécialités pharmaceutiques.

16. Aux termes de l'article 8 de la directive 75/319, modifié, la mission de ce comité est « ... de faciliter l'adoption par les États membres d'une attitude commune en ce qui concerne les décisions de délivrance d'autorisations de mise sur le marché et de favoriser ainsi la libre circulation des spécialités pharmaceutiques... ».

17. Conformément à l'article 11, deuxième alinéa, de la directive 75/319, modifié, « ... lorsqu'un ou plusieurs États membres ont suspendu ou retiré une autorisation de mise sur le marché, alors qu'un ou plusieurs États membres n'ont pas procédé à cette suspension ou à ce retrait », un des États membres concernés peut saisir le comité.

18. L'article 14, paragraphes 1, premier alinéa, et 2, de la directive 75/319, modifié, énonce que l'avis motivé que doit rendre ledit comité dans le délai de 60 jours ne porte que sur les motifs pour lesquels l'autorisation a été refusée, suspendue ou retirée. En outre, il est précisé que le comité informe immédiatement les États membres concernés et le responsable de la mise sur le marché de son avis ou de ceux de ses membres en cas d'avis divergents (paragraphe 2, second alinéa, du même article).

19. Le paragraphe 3 du même article prévoit que: « Le ou les États membres concernés se prononcent sur la suite à donner à l'avis du comité dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de ... [l'avis du comité]. Ils informent immédiatement le comité de leur décision ».

## Le cadre réglementaire national

20. Le Medicines Act 1968 (ci-après la « loi de 1968 ») est le texte de base en matière d'AMM de spécialités pharmaceutiques au Royaume-Uni. Il désigne la Licensing Authority comme l'autorité nationale compétente en matière d'AMM. Celle-ci délègue ses fonctions de régulation à une instance exécutive, la Medicines Control Agency (l'agence de contrôle des médicaments, ci-après la « MCA »).

21. La loi de 1968 prévoit également la procédure à suivre pour l'instruction d'une demande d'AMM [9], pour son renouvellement ou son refus [10].

22. La réglementation communautaire en matière de spécialités pharmaceutiques a valeur légale au Royaume-Uni, en vertu de la section 2 de l'European Communities Act 1972.

23. Le Committee for the Safety of Medicines (comité pour la sécurité des médicaments, ci-après le « CSM ») est un organisme qui doit être consulté par la Licensing Autho-

9 — Section 19.

10 — Ibidem, section 20, sous-section 1, modifiée par le règlement 1977/1050, paragraphe 4, point 3.

rity dans le cadre des procédures portant sur la suspension, le retrait ou la modification de l'AMM.

24. La Medicines Commission (commission des médicaments) est également un organisme chargé de conseiller la Licensing Authority sur les autorisations et certificats concernant les spécialités pharmaceutiques.

25. Conformément à la législation nationale en vigueur, lorsque la Licensing Authority envisage de retirer une AMM s'ouvre une phase administrative durant laquelle le titulaire de l'AMM peut faire valoir ses moyens de défense et, notamment, produire toutes pièces utiles et se faire assister d'experts de son choix pour prouver que le médicament sur lequel l'administration enquête présente les caractéristiques requises par la directive 65/65 (sécurité, efficacité thérapeutique et qualité).

26. Les recours en justice dirigés contre une décision de retrait d'AMM prise par la Licensing Authority s'effectuent conformément aux règles procédurales de la judicial review (examen de la conformité avec la loi). Dans le cadre de cette procédure, la juridiction nationale vérifie que la procédure a été respectée mais ne procède pas à un nouvel examen des faits qui ont motivé la décision de retrait litigieuse [11]. En d'autres termes, le juge national ne peut pas vérifier le bien-fondé du jugement scientifique de la Licensing Autorithy ou la pertinence des preuves scientifiques produites mais peut seulement dire si, en procédant au retrait litigieux, l'autorité a commis une erreur manifeste d'appréciation des faits.

27. C'est précisément cette limitation des pouvoirs de contrôle de l'autorité judiciaire nationale sur les actes d'une autorité qui fait l'objet du renvoi préjudiciel.

**Le cadre factuel, procédural et les questions préjudicielles posées**

28. Upjohn Ltd (ci-après « Upjohn ») est la société d'exploitation britannique de The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, États-Unis d'Amérique, entreprise de recherche pharmaceutique présente dans le monde entier spécialisée dans la fabrication d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires ainsi que de médicaments utilisés lors de l'accouchement. L'Halcion, la marque dont est titulaire Upjohn pour le Triazolam, est un médicament à base de benzodiazépine utilisé pour le traitement de l'insomnie dont la délivrance est soumise à prescription (dans les développements suivants, les références au Triazolam visent également l'Halcion). Au Royaume-Uni, le Triazolam a été autorisé pour la pre-

11 — En l'espèce, nous le verrons, la juridiction nationale compétente ne peut pas se prononcer sur la nocivité du Triazolam en doses de 0,125 mg et 0,25 mg.

mière fois en septembre 1978 pour les comprimés en doses de 0,25 mg et 0,125 mg.

29. Ayant eu connaissance, en juillet 1991, du meurtre d'une femme commis aux États-Unis par sa fille sous l'influence du Triazolam, la MCA, après avis du CSM et de la Medicines Commission [12], a informé Upjohn, le 2 octobre 1991, que la Licensing Authority avait décidé de suspendre les AMM du Triazolam pendant trois mois. Cette décision de suspension provisoire a été renouvelée par intervalles de trois mois.

30. Parallèlement à la procédure nationale et conformément à l'article 11, deuxième alinéa, de la directive 75/319, modifié par la directive 83/570, la République française et le royaume des Pays-Bas ont saisi le comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le « comité ») en octobre 1991. L'avis du comité, rendu le 11 décembre 1991, était quant à lui défavorable au retrait total de l'AMM et invitait un groupe ad hoc de rapporteurs à le compléter en procédant à une évaluation du rapport risque-bénéfice de l'ensemble des hypnotiques (y compris le Triazolam) à action brève. Les 14 et 15 septembre 1993, le comité a adopté le rapport de ce groupe qui concluait qu'il n'apparaissait pas que le Triazolam administré aux doses autorisées comportait des risques inacceptables supérieurs à ceux d'autres médicaments comparables. L'élaboration de ce rapport était connue de la Licensing Authority.

31. Toutefois, par l'intermédiaire de la MCA, la Licensing Authority informait Upjohn, le 17 juillet 1992, qu'elle envisageait de procéder au retrait définitif de toutes les AMM du Triazolam et précisait avoir tenu compte de l'avis du comité du 11 décembre 1991. En outre, elle faisait savoir à Upjohn que, conformément à la législation nationale en vigueur, dans la mesure où la Medicines Commission ne partageait pas son opinion, lui était ouverte la possibilité de faire appel auprès de la « personne désignée » ou du « groupe de personnes désignées ». Or, le rapport du « groupe de personnes désignées » concluait que les bénéfices du Triazolam, en doses de 0,25 mg et 0,125 mg, étaient supérieurs aux risques.

32. Cependant, le 9 juin 1993, la Licensing Authority notifiait à Upjohn sa décision de retrait immédiat de toutes les AMM pour le Triazolam. Elle motivait précisément la décision de retrait ainsi que le rejet des conclusions du « groupe de personnes désignées », notamment sur les questions d'équivalence du dosage et les marges de sécurité.

33. Upjohn saisissait la High Court en vue d'obtenir l'annulation de cette décision. Lors de cette procédure, Upjohn soutenait que, avant tout examen au fond, il était nécessaire de demander à votre Cour une orientation

12 — Qui, après avoir entendu Upjohn, recommandaient respectivement le retrait total et immédiat du Triazolam pour des raisons de sécurité ainsi que l'engagement d'une procédure de retrait, et le retrait de l'AMM des seuls produits dosés à 0,25 mg ainsi que la simple modification des produits dosés à 0,125 mg.

sur la manière dont les juridictions nationales devaient procéder pour examiner la présente affaire.

34. Upjohn estime, en effet, que la procédure judiciaire en vigueur au Royaume-Uni est contraire au droit communautaire qui, selon elle, imposerait aux États membres de mettre en place une procédure de contrôle juridictionnelle des décisions des autorités nationales permettant aux juridictions nationales de vérifier la fiabilité de la preuve scientifique sur laquelle l'administration fonde sa décision de retrait d'AMM, donc d'apprécier de nouveau en fait et en droit et de dire, notamment, si la décision prise est « appropriée » [13] et respecte le principe de proportionnalité.

35. Par ordonnance du 3 février 1995, la High Court a rejeté cette demande préliminaire. Sur appel, la Court of Appeal a estimé en revanche qu'il ne pouvait être procédé à l'examen au fond de l'affaire sans que ce préalable soit tranché par votre Cour.

36. C'est dans ces circonstances que la Court of Appeal, London, a sursis à statuer et a saisi votre Cour des questions préjudicielles suivantes:

« 1) Résulte-t-il de l'interprétation correcte de la directive 65/65/CEE, telle que modifiée, et du droit communautaire en général, qu'une juridiction nationale, appelée à statuer sur la compatibilité avec la législation communautaire, précitée, d'une décision par laquelle l'autorité d'un État membre compétente en la matière retire l'autorisation dont est titulaire le fabricant d'un produit pharmaceutique, a l'obligation de déterminer si ladite décision était la décision appropriée, par opposition à une décision que cette autorité compétente en matière d'autorisation aurait pu raisonnablement adopter eu égard aux éléments dont elle disposait?

2) S'il y a lieu de répondre à la première question en ce sens que la juridiction nationale est tenue de déterminer si l'autorité compétente a adopté la décision appropriée, le droit communautaire exige-t-il de la juridiction nationale qu'elle statue sur ce point sur la seule base des éléments dont a disposé l'autorité compétente ou bien a-t-elle l'obligation d'examiner tout autre élément pertinent révélé après la décision?

3) L'autorité compétente en matière d'autorisation a-t-elle pu légalement décider de retirer l'autorisation alors qu'elle n'igno-

13 — En d'autres termes, le juge national devrait vérifier que la décision prise par l'autorité est la bonne décision et éventuellement substituer sa propre décision à celle de l'autorité.

rait pas que le comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) était sur le point de rendre un avis sur le maintien de l'autorisation? »

**Sur la première question**

37. Par sa première question, le juge de renvoi vous invite à déterminer si la directive 65/65, ou plus généralement le droit communautaire, impose aux États membres de mettre en place une procédure de contrôle juridictionnelle des décisions des autorités nationales habilitant les juridictions nationales compétentes à substituer leur appréciation à celle des autorités nationales. Le juge de renvoi s'interroge précisément sur l'obligation qui lui serait imposée par la directive 65/65 de vérifier la pertinence des preuves scientifiques produites par l'autorité à l'appui de sa décision de retrait.

38. Nous examinerons donc successivement si la directive 65/65 ou certaines règles du droit communautaire imposent de telles obligations aux États membres.

39. Il ressort clairement de l'ensemble du système établi par les directives 65/65, 75/318 et 75/319, modifiées par la directive 83/570, qu'elles n'édictent aucune règle précise quant aux modalités procédurales des recours en justice destinés à assurer le respect des droits que les justiciables tirent directement des articles 11 et 21 de la directive 65/65.

40. Au contraire, l'article 12 de la directive 65/65 renvoie expressément à l'ordre juridique interne de chaque État membre le soin de régler ces modalités. En effet, rappelons-le, cet article dispose que: « Toute décision prise aux termes des articles 5 ... et 11 devra être motivée de façon précise. Elle sera notifiée à l'intéressé avec l'indication des *moyens de recours prévus par la législation en vigueur* et du délai dans lequel le recours peut être présenté » [14].

41. La directive 65/65 ne saurait donc être interprétée en ce sens qu'elle impose aux États membres de mettre en place une procédure de contrôle juridictionnelle des décisions des autorités nationales habilitant les juridictions nationales compétentes à substituer leur appréciation à celle des autorités nationales ou à vérifier la pertinence des preuves scientifiques produites par les autorités à l'appui de leur décision de retrait.

42. En ce qui concerne plus généralement les autres règles du droit communautaire, Upjohn invoque le principe d'effectivité qui impliquerait que les pouvoirs de contrôle du juge national sur l'action de l'autorité ne soient pas limités.

14 — Souligné par nous.

43. Ce principe, constamment affirmé par votre Cour [15], impose, en effet, aux États membres, en l'absence de mesures d'harmonisation des modalités procédurales des recours en justice destinées à assurer la sauvegarde des droits que les justiciables tirent de l'effet direct de dispositions communautaires, de veiller à ce que les modalités procédurales nationales mises en place pour assurer le respect de ces droits ne soient pas « ... aménagées de manière à rendre pratiquement impossible l'exercice des droits conférés par l'ordre juridique communautaire » [16].

44. Selon Upjohn, les articles 11 et 21 de la directive 65/65 sont d'effet direct. L'article 11, premier alinéa, de la directive 65/65 impose ainsi expressément aux États membres de ne retirer les AMM que si « ... il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive 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 ». Or, aux termes d'une jurisprudence constante, votre Cour a dit pour droit que les juridictions nationales sont chargées d'assurer la protection que les justiciables tirent de l'effet direct du droit communautaire. Upjohn en conclut que l'effet utile de l'article 11, précité, serait contrarié si le juge national devait procéder au simple contrôle restreint de la décision de retrait d'AMM litigieuse. C'est pourquoi Upjohn soutient que, dans le cadre du contrôle juridictionnel opéré par les juridictions nationales compétentes, la mission du juge national devrait consister à apprécier en fait et en droit le bien-fondé de cette décision, notamment à vérifier si elle respecte le principe de proportionnalité et, éventuellement, à substituer sa propre appréciation des faits à celle opérée par l'autorité.

45. En revanche, le gouvernement du Royaume-Uni, le gouvernement français et la Commission font valoir qu'il ressort de l'ensemble du système établi par les directives 65/65, 75/318, 75/319 et 83/570 que seules les autorités nationales sont habilitées à délivrer les AMM de spécialités pharmaceutiques, à les renouveler, à les suspendre ou à les retirer, à l'issue d'une procédure précise et détaillée; que l'objectif essentiel poursuivi par ces directives est d'assurer la sauvegarde de la santé humaine, ce qui nécessite la prise de décisions rapides; que, dans le cadre de leur mission, les autorités nationales sont appelées à se livrer à des appréciations complexes, donc à opérer des choix délicats. C'est la raison pour laquelle ils estiment que le contrôle juridictionnel de l'exercice de la compétence d'une autorité qui consisterait à opérer un contrôle restreint des décisions en matière d'AMM serait parfaitement conforme aux exigences du droit communautaire.

46. Il n'est guère douteux, en effet, que les articles 11 et 21 de la directive 65/65 répondent aux conditions fixées par votre jurisprudence [17] pour se voir reconnaître un effet direct. Il ressort de l'ensemble du système établi par les directives 65/65, 75/318 et 75/319, modifiées par la directive 83/570, qu'elles établissent des règles précises et détaillées quant

15 — Voir, notamment, les arrêts du 16 décembre 1976, Comet (45/76, Rec. p. 2043, points 13 et 16); du 9 novembre 1983, San Giorgio (199/82, Rec. p. 3595, point 12), et du 25 juillet 1991, Emmott (C-208/90, Rec. p. I-4269).

16 — Arrêt Emmott, précité, point 16.

17 — Voir, notamment, l'arrêt du 19 janvier 1982, Becker (8/81, Rec. p. 53, point 25).

aux demandes d'AMM, à leur instruction et aux décisions qui y font suite.

47. L'article 21 de la directive 65/65 interdit ainsi clairement aux États membres de retirer une AMM pour d'autres raisons que celles énoncées par la directive précitée et l'article 11 de la directive 65/65, modifié par les directives 75/318, 75/319 et 83/570, nous l'avons vu, énumère précisément ces raisons.

48. Les obligations imposées aux États membres par ces articles traduisent parfaitement le double objectif poursuivi par les directives d'harmonisation susmentionnées qui consiste, nous l'avons vu, à assurer la protection de la santé publique et à éliminer les entraves à la libre circulation du médicament, tel qu'il est énoncé notamment aux premier et deuxième considérants de la directive 65/65.

49. Votre Cour a d'ailleurs déjà jugé que l'article 21 de la directive 65/65 est d'effet direct et qu'il doit être interprété en ce sens que la suspension ou le retrait d'une AMM ne peuvent être décidés que pour les raisons prévues par cette directive ou par les directives la complétant [18].

50. Selon nous, le contrôle juridictionnel restreint des décisions de l'autorité nationale en matière d'AMM mis en œuvre par la législation nationale litigieuse ne remet nullement en cause l'effet utile des articles 11 et 21 de la directive 65/65. En effet, vous avez toujours jugé que, dès lors qu'une autorité est appelée, dans le cadre de sa mission, à effectuer des évaluations complexes, un contrôle juridictionnel restreint de l'action dévolue à titre exclusif à cette autorité doit être opéré au risque de paralyser définitivement son action [19].

51. Or, il résulte clairement du libellé de nombreuses dispositions des directives pertinentes, précitées, que les autorités nationales sont seules compétentes en matière d'AMM de médicaments [20] et que, dans le cadre de cette mission, elles sont effectivement appelées à se livrer à des appréciations complexes [21] en

18 — Voir les arrêts Clin-Midy e.a. et Pierrel e.a., précités.

19 — Dans une hypothèse analogue, voir, par exemple, l'arrêt Norbrook Laboratories, précité, point 90. Dans un autre domaine, voir, par exemple, l'arrêt du 12 novembre 1996, Royaume-Uni/Conseil (C-84/94, Rec. p. I-5755, point 58).

20 — Voir, notamment, les articles 3 et 4 de la directive 65/65.

21 — Voir, notamment, les articles 4, deuxième alinéa, point 7, de la directive 65/65, modifié par la directive 75/319, et 18 de cette même directive qui prévoient respectivement que l'autorité doit soumettre le médicament au contrôle d'un laboratoire d'État ou d'un laboratoire désigné à cet effet, afin de s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier présenté à l'appui d'une demande d'octroi d'AMM respectent les prescriptions prévues par les directives 65/65, 75/318 et 75/319 et qu'elle doit vérifier, à l'issue d'une enquête réalisée par ses agents, que les renseignements fournis en application des prescriptions de la directive 75/319 sont exacts.

fonction d'éléments techniques et scientifiques susceptibles d'évoluer rapidement [22].

52. Upjohn prétend également qu'en l'espèce, dans le cadre de la procédure nationale en vigueur, elle n'aurait pu défendre pleinement ses droits. L'autorité se serait en effet opposée à la production de preuves qui lui aurait permis de démontrer que la décision de retrait des AMM du Triazolam était entachée d'erreur manifeste. A l'appui de ces affirmations, Upjohn fait notamment valoir que l'autorité a retiré définitivement les AMM en cause sans avoir pris connaissance des résultats de l'expertise réalisée par le groupe ad hoc mandaté par le comité pour évaluer le rapport risque-bénéfice de l'ensemble des hypnotiques. Ce rapport concluait en ce sens que, rappelons-le, il n'apparaissait pas que le Triazolam administré selon les doses autorisées comportait des risques inacceptables supérieurs à ceux d'autres médicaments comparables. Ce dernier argument fera l'objet de la troisième question.

53. Comme Upjohn, nous pensons que le principe d'effectivité interdirait assurément à une autorité nationale de mettre en œuvre des modalités procédurales nationales limitant l'exercice des droits de la défense du titulaire d'une AMM.

54. En effet, dans deux arrêts rendus le 14 décembre 1995, Peterbroeck [23] et Van Schijndel et Van Veen [24], vous avez dit pour droit que: « Pour l'application ... [du principe d'effectivité], chaque cas où se pose la question de savoir si une disposition procédurale nationale rend impossible ou excessivement difficile l'application du droit communautaire doit être analysé en tenant compte de la place de cette disposition dans l'ensemble de la procédure, de son déroulement et de ses particularités, devant les diverses instances nationales. Dans cette perspective, il y a lieu de prendre en considération, s'il échet, les principes qui sont à la base du système juridictionnel national, tels que la protection des droits de la défense, le principe de la sécurité juridique et le bon déroulement de la procédure ».

55. Toutefois, en l'espèce, les affirmations d'Upjohn sont contestées par le défendeur au principal. Selon lui, pas moins de quinze éléments de preuves ont été apportés devant la juridiction nationale. Il soutient, en outre, que les remarques développées par le gouvernement du Royaume-Uni figurant au dossier de votre Cour et qui, aux dires d'Upjohn, n'auraient pu faire l'objet d'un débat contradictoire devant la juridiction nationale,

22 — Voir, notamment, l'article 9 bis de la directive 65/65, modifié par la directive 83/570, qui impose à l'autorité de s'assurer que le titulaire d'une AMM, après la délivrance de l'autorisation, a tenu compte, en ce qui concerne les méthodes de contrôle prévues à l'article 4, point 7, de la directive 65/65, de l'état d'avancement de la technique et du progrès de la science et a introduit les modifications nécessaires pour que le médicament soit contrôlé suivant les méthodes scientifiques généralement acceptées.

23 — C-312/93, Rec. p. I-4599, point 14.

24 — C-430/93 et C-431/93, Rec. p. I-4705, point 19.

auraient été faites postérieurement à l'adoption de la décision litigieuse.

56. L'issue de ce débat dépend de l'appréciation d'éléments purement factuels que votre Cour ne peut être amenée à connaître. Il revient donc à la juridiction nationale compétente de vérifier si l'autorité nationale s'est effectivement opposée à l'exercice des droits de la défense d'Upjohn et notamment si, par son fait, Upjohn n'a pu faire valoir des moyens de preuve qui lui auraient permis de démontrer que la décision de l'autorité était entachée d'erreur manifeste ou de faire constater l'illégalité de la décision prise.

57. Quant au dernier grief d'Upjohn selon lequel le juge national doit vérifier que la décision de retrait d'AMM prise par une autorité nationale respecte le principe de proportionnalité, rappelons que, aux termes de votre jurisprudence constante, le contrôle du respect de ce principe par la juridiction nationale est subordonné à l'absence de mesures d'harmonisation des sanctions de la violation d'une obligation communautaire [25].

58. Or, il résulte clairement de l'ensemble du système législatif communautaire, précité, [26] que les États membres ne disposent d'aucune marge d'appréciation quant à la *sanction* du non-respect des trois caractéristiques fondamentales que doit revêtir le médicament pour être commercialisé sur le territoire de l'Union: l'article 11 de la directive 65/65, modifié par la directive 83/570, énonçant expressément qu'un médicament qui ne présenterait pas ces trois critères devrait être retiré du marché par l'autorité nationale.

59. Il découle de ce qui précède que la directive 65/65 et, plus généralement, le droit communautaire n'imposent pas aux États membres de mettre en place une procédure de contrôle juridictionnelle des décisions d'une autorité nationale habilitant les juridictions nationales compétentes à substituer leur appréciation à celle de cette autorité ou à vérifier la pertinence des preuves scientifiques produites par elle à l'appui de sa décision de retrait.

60. Compte tenu de ces conclusions, la réponse à la deuxième question est sans objet.

**Sur la troisième question**

61. Par sa troisième question, le juge de renvoi vous demande précisément de dire si la directive 65/65 doit être interprétée en ce sens qu'elle autorise une autorité nationale à rendre une décision de retrait d'AMM sans attendre

25 — Voir a contrario, notamment, l'arrêt du 2 octobre 1991, Vandevenne e.a. (C-7/90, Rec. p. I-4371, point 11).

26 — Et, notamment, les articles 4 et 5 de la directive 65/65.

l'avis définitif du comité, quel que soit le délai dans lequel le comité rend cet avis.

62. Il nous semble que le libellé des dispositions des directives 75/319 et 65/65 ainsi que la finalité de ces textes ne s'opposent pas à ce qu'une autorité procède au retrait d'une AMM dès lors que l'avis du comité n'a pas été rendu dans les délais fixés par la directive 75/319.

63. Rappelons que l'article 14, paragraphe 1, de la directive 75/319, modifié par la directive 83/570, dispose que le comité rend un *avis motivé dans le délai de 60 jours*. Ce délai a été raccourci (avant la modification opérée par la directive 83/570, il était égal à 120 jours). Or, en l'espèce, force est de constater que le comité n'a pas respecté ce délai. La santé publique étant en jeu, cette disposition ne saurait être interprétée en ce sens qu'elle impose aux États membres d'attendre l'avis du comité avant de statuer sur le retrait d'un médicament potentiellement nocif.

64. Au surplus, l'avis de ce comité n'est nullement contraignant. L'article 8 de la directive 75/319, modifié par la directive 83/570, prévoit expressément que la mission du comité est, en cas de risque de divergences d'opinion entre les différentes autorités nationales en ce qui concerne les AMM, de *faciliter* la prise de décision commune par les États membres et non d'*imposer* une décision commune. En outre, l'article 14, paragraphe 3, de la directive 75/319, modifié par la directive 83/570, prévoit seulement que les États membres concernés font connaître dans un délai de 60 jours la suite qu'ils donnent à l'avis du comité. Aux termes de cette disposition, il ressort donc clairement que les États membres sont libres d'adopter une autre position que celle du comité.

65. Cette interprétation est parfaitement compatible avec la finalité et le libellé des dispositions de la directive 65/65.

66. En effet, en ce qui concerne le système mis en place par la directive 65/65, nous l'avons vu, seules les autorités nationales sont compétentes en matière d'AMM de médicaments à usage humain [27]. Les dispositions relatives à la procédure et à la portée de l'avis du comité ne sauraient donc être interprétées en ce sens qu'elles limiteraient les pouvoirs de ces autorités.

67. Il découle de ce qui précède que les directives communautaires pertinentes n'imposent pas aux autorités nationales d'attendre l'avis du comité avant de rendre leur décision de retrait d'AMM si ce dernier n'a pas respecté les délais fixés par la directive 75/319 modifiée.

27 — Voir, notamment, l'article 3 de la directive 65/65 et les points 4 et 6 des présentes conclusions.

## Conclusion

68. Pour ces considérations, nous vous proposons d'apporter les réponses suivantes aux questions posées par la Court of Appeal, London:

« 1) La directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, modifiée par la directive 83/570/CEE du Conseil, du 26 octobre 1983, doit être interprétée en ce sens qu'elle n'impose pas aux États membres de mettre en place une procédure de contrôle juridictionnelle des décisions de l'autorité nationale compétente permettant aux juridictions nationales compétentes de substituer leur appréciation à celle de cette autorité ou de vérifier la pertinence des preuves scientifiques produites par cette même autorité à l'appui d'une décision de retrait d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain.

2) La directive précitée n'impose pas à l'autorité nationale compétente d'attendre l'avis du comité des spécialités pharmaceutiques pour rendre la décision de retrait susmentionnée dès lors que le comité n'a pas respecté les délais fixés par 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, modifiée par la directive 83/570, susmentionnée. »