ORDONNANCE DU PRÉSIDENT DE LA COUR
11 avril 2001 *

Dans l'affaire C-474/00 P(R),

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

partie requérante,

soutenue par

République française, représentée par M. G. de Bergues et M^me^ R. Loosli-Surrans, en qualité d'agents,

partie intervenante au pourvoi,

ayant pour objet un pourvoi formé contre l'ordonnance du président du Tribunal de première instance des Communautés européennes du 31 octobre 2000, Bruno Farmaceutici e.a./Commission (T-76/00 R, Rec. p. II-3557), et tendant à l'annulation de cette ordonnance,

* Langue de procédure: l'allemand.

les autres parties à la procédure étant:

Bruno Farmaceutici SpA, établie à Rome (Italie),

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

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

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

Marion Merrell SA, établie à Puteaux (France),

Marion Merrell SA, établie à Barcelone (Espagne),

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, Rechtsanwälte, ayant élu domicile à Luxembourg,

parties requérantes en première instance,

LE PRÉSIDENT DE LA COUR,

l'avocat général, M^me^ C. Stix-Hackl, entendu,

rend la présente

Ordonnance

1 Par requête déposée au greffe de la Cour le 27 décembre 2000, la Commission des Communautés européennes a, conformément aux articles 225 CE et 50, deuxième alinéa, du statut CE de la Cour de justice, formé un pourvoi contre l'ordonnance du président du Tribunal de première instance du 31 octobre 2000, Bruno Farmaceutici e.a./Commission (T-76/00 R, Rec. p. II-3557, ci-après l'«ordonnance attaquée»), par laquelle celui-ci a sursis à l'exécution de la décision C(2000) 453 de la Commission, du 9 mars 2000, concernant le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain qui contiennent la substance suivante: «amfépramone» (ci-après la «décision attaquée»).

2 Par mémoire déposé au greffe le 14 février 2001, Bruno Farmaceutici SpA, Essential Nutrition Ltd, Hoechst Marion Roussel Ltd, Hoechst Marion Roussel SA, Marion Merrell SA (France), Marion Merrell SA (Espagne), Sanova Pharma GmbH et Temmler Pharma GmbH & Co. KG (ci-après «Bruno Farmaceutici e.a.»), qui sont les sociétés requérantes en première instance, ont présenté leurs observations écrites devant la Cour.

3 Par requête déposée au greffe de la Cour le 29 janvier 2001, la République française a demandé à intervenir dans la présente procédure à l'appui des conclusions de la Commission.

4 En application des articles 37, premier et quatrième alinéas, du statut CE de la Cour de justice et 93, paragraphes 1 et 2, du règlement de procédure, il y a lieu de faire droit à la demande d'intervention de la République française dans la présente procédure.

5 Cette dernière a présenté son mémoire en intervention le 19 février 2001.

6 Les parties ont été entendues en leurs observations orales le 7 mars 2001.

Le cadre juridique

7 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 89/341/CEE du Conseil, du 3 mai 1989 (JO L 142, p. 11), et 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993 (JO L 214, p. 22, ci-après 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).

8 L'article 4 de la directive 65/65 prévoit, 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.

9 Aux termes de l'article 5 de la directive 65/65:

« L'autorisation prévue à l'article 3 sera refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 4, il apparaît que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique de la spécialité fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation sera également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 4. »

10 L'article 10 de la directive 65/65 dispose 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.

11 L'article 11, premier alinéa, de la directive 65/65 prévoit:

«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.»

12 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.

13 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 médicaments (JO L 147, p. 1), telle que modifiée par la directive 89/341 (ci-après la «directive 75/318»), impose, à son article 1er, premier alinéa, aux États membres de prendre toutes les dispositions utiles pour que les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM d'un médicament, en vertu de l'article 4, deuxième alinéa, points 3, 4, 6, 7 et 8, de la directive 65/65, soient présentés par les intéressés conformément à l'annexe de la directive 75/318.

14 Les septième et huitième considérants de celle-ci 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».

15 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), telle que modifiée par la directive 93/39 (ci-après la «directive 75/319»), prévoit une série de procédures d'arbitrage devant le comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le «CSP») de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Une telle procédure est mise en œuvre lorsqu'un État membre considère, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales prévue à l'article 9 de la directive 75/319, qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique (article 10 de ladite directive), en cas de décisions divergentes concernant l'octroi, la suspension ou le retrait des autorisations nationales (article 11), dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire (article 12), ainsi qu'en cas de modifications d'autorisations harmonisées (articles 15, 15 bis et 15 ter).

16 L'article 12 de la directive 75/319 dispose que les États membres, notamment, peuvent, dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, saisir le CSP pour application de la procédure prévue à l'article 13 de la même directive avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension, le retrait de l'AMM ou sur toute autre modification des termes de celle-ci apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance prévue au chapitre V bis de la directive 75/319.

17 Aux termes de l'article 15 bis de la directive 75/319:

« 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 comité 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. »

18 L'article 13 de la directive 75/319 décrit le déroulement de la procédure devant le CSP. L'article 14 de celle-ci établit la procédure à suivre après la réception par la Commission de l'avis du CSP. Le paragraphe 1, troisième alinéa, de cette disposition précise que, « [d]ans le cas exceptionnel où le projet de décision [de la

Commission] n'est pas conforme à l'avis de l'agence, la Commission joint également une annexe où sont expliquées en détail les raisons des différences».

Les faits et la procédure

19 Bruno Farmaceutici e.a. sont titulaires d'AMM de médicaments contenant de l'amfépramone. Les faits qui sont à l'origine du recours sont exposés dans l'ordonnance attaquée comme suit:

«9 Le 17 mai 1995, la République fédérale d'Allemagne a saisi le CSP, conformément à l'article 12 de la directive 75/319 telle que modifiée par la directive 93/39, en faisant état de ses craintes à l'égard des anorexigènes, au nombre desquels figurent des médicaments contenant de l'amfépramone, susceptibles de provoquer une grave hypertension artérielle pulmonaire.

10 La procédure initiée par cette saisine a conduit à l'adoption de la décision C(96) 3608 de la Commission, du 9 décembre 1996 [ci-après la 'décision du 9 décembre 1996'], fondée sur l'article 14, paragraphes 1 et 2, de la directive 75/319, enjoignant aux États membres de modifier certaines informations cliniques qui devaient figurer dans les autorisations nationales de mise sur le marché des médicaments en question.

11 Par lettre du 7 novembre 1997 adressée au président du CSP, le ministère des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement belge a exprimé, notamment, sa crainte de l'existence d'une relation causale entre des dysfonctionnements de la valve cardiaque et la prise de médicaments contenant de l'amfépramone. Il a, en conséquence, demandé au CSP, conformément aux articles 13 et 15 bis de la directive 75/319, d'émettre un avis motivé à propos des médicaments concernés.

12 Le 31 août 1999, le CSP a rendu son avis sur les médicaments contenant de l'amfépramone. Il est arrivé à la conclusion que, même si les inquiétudes exprimées par le ministère belge ne peuvent pas totalement être exclues, aucun élément ne permet de les étayer. Toutefois, il a conclu que les médicaments contenant de l'amfépramone présentaient une balance bénéfices/risques défavorable et a recommandé que soient retirées les autorisations de mise sur le marché desdits médicaments.

13 Sur la base de cet avis, la Commission a préparé un projet de décision qui a été transmis, notamment, aux requérantes le 20 janvier 2000. Le 9 mars 2000, la Commission a adopté la décision concernant le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain qui contiennent la substance suivante: 'amfépramone' [...] L'article 2 de la décision attaquée fait référence aux appréciations énoncées par le CSP dans cet avis. L'article 3 prévoit que les États membres retirent les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments visés dans l'annexe I de la décision attaquée dans les 30 jours suivant la date de notification de ladite décision. »

20 Par acte déposé au greffe du Tribunal le 3 avril 2000, Bruno Farmaceutici e.a. ont saisi le Tribunal d'un recours en vertu de l'article 230, quatrième alinéa, CE tendant à l'annulation de la décision attaquée et, subsidiairement, à celle de la décision attaquée en ce qu'elle implique le retrait des AMM des médicaments à usage humain contenant de l'amfépramone en Belgique, au Danemark, en Allemagne, en Espagne, en France, en Italie, au Luxembourg, en Autriche et au Royaume-Uni.

21 Par acte séparé, déposé au greffe du Tribunal le même jour, Bruno Farmaceutici e.a. ont formé une demande de sursis à l'exécution de la décision attaquée ainsi

qu'une demande fondée sur l'article 105, paragraphe 2, du règlement de procédure du Tribunal, tendant à ce qu'il soit statué de manière urgente sur cette demande de sursis à exécution.

22 Le 11 avril 2000, le président du Tribunal a accueilli la demande fondée sur l'article 105, paragraphe 2, du règlement de procédure et ordonné que, jusqu'au prononcé de l'ordonnance mettant fin à la procédure en référé, il soit sursis à l'exécution de la décision attaquée.

23 Hormis la décision attaquée, la Commission a également adopté, le 9 mars 2000, deux autres décisions concernant le retrait des AMM des médicaments à usage humain qui contiennent de la phentermine [C(2000) 452] et les substances «clobenzorex», «fenbutrazate», «fenproporex», «mazindol», «méfénorex», «norpseudoéphédrine», «phenmétrazine», «phendimétrazine» et «propylhexédrine» [C(2000) 608]. Toutes ces décisions concernent des médicaments destinés au traitement de l'obésité, qui étaient déjà visés dans la décision du 9 décembre 1996, et font suite à une réévaluation de ces médicaments au titre de l'article 15 bis de la directive 75/319 qui avait été demandée par deux États membres. La procédure d'évaluation a abouti à plusieurs avis du CSP, adoptés à la quasi-unanimité des membres de celui-ci, et recommandant le retrait des AMM de tous ces médicaments pour des raisons très similaires. Les décisions du 9 mars 2000 de la Commission sont fondées sur ces avis.

24 Les trois décisions mentionnées au point précédent ont fait l'objet de neuf demandes en référé. Par ordonnance du 28 juin 2000, Artegodan/Commission (T-74/00 R, Rec. p. II-2583), le président du Tribunal s'est prononcé sur l'une de ces demandes et a ordonné le sursis à l'exécution de la décision C(2000) 453 en ce qui concerne Artegodan GmbH. Aucun pourvoi n'a été introduit contre cette ordonnance. Le président du Tribunal s'est prononcé sur les huit autres demandes en référé par ordonnance du 19 octobre 2000, Trenker/Commission (T-141/00 R, Rec. p. II-3313), et par sept autres ordonnances du 31 octobre 2000, Schuck/Commission (T-83/00 R II, Rec. p. II-3585), Hänseler/Commission (T-83/00 R I,

Rec. p. II-3563), 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), ainsi que par l'ordonnance attaquée. Ces huit ordonnances, qui ont fait l'objet de pourvois formés par la Commission, ainsi que l'ordonnance Artegodan/Commission, précitée, sont fondées sur des motifs quasi identiques.

L'ordonnance attaquée

25 Par l'ordonnance attaquée, le président du Tribunal a fait droit à la demande de Bruno Farmaceutici e.a. et a ordonné le sursis à l'exécution de la décision attaquée en ce qui concerne ces dernières.

26 Le juge des référés a considéré que la condition relative au fumus boni juris était satisfaite en l'espèce. À cet égard, il a fait état, au point 32 de l'ordonnance attaquée, des considérations suivantes:

« 32 S'agissant du fumus boni juris, il y a lieu de constater que les moyens soulevés par les requérantes ne semblent pas, à première vue, dépourvus de tout fondement. D'une part, il apparaît, notamment, que la compétence de la Commission pour adopter la décision attaquée est conditionnée par la nature de la décision du 9 décembre 1996 qui est sujette à débat. D'autre part, la Commission n'a pas apporté d'éléments convaincants permettant de comprendre la raison pour laquelle cette dernière décision et la décision

attaquée aboutissent à des résultats diamétralement opposés. Les moyens avancés par les requérantes méritent donc de faire l'objet d'un examen approfondi qui dépasse toutefois, en fait et en droit, le cadre de la présente procédure de référé. »

27 S'agissant de l'urgence, le juge des référés a conclu que le dommage que pourrait occasionner l'exécution immédiate de la décision attaquée présente un caractère grave et irréparable. Pour parvenir à cette conclusion, il s'est fondé sur les considérations suivantes:

« 42 En l'espèce, l'exécution immédiate de la décision attaquée implique le retrait complet du marché des médicaments visés par l'article 1er de cette décision. De ce fait, elle implique que, s'il n'est pas sursis à l'exécution de la décision attaquée, les médicaments de substitution, dont l'existence est reconnue par les parties, vont fort probablement remplacer les médicaments retirés. Or, il doit être noté que la confiance des consommateurs, des médecins et des pharmaciens en un médicament est particulièrement sensible aux déclarations selon lesquelles ce médicament présente un danger pour la santé du patient. Même si ces déclarations sont réfutées par la suite, il est souvent impossible de restaurer la confiance dans le produit retiré, sauf dans des cas particuliers, à savoir lorsque les qualités du médicament sont particulièrement bien appréciées des utilisateurs et qu'il n'existe pas de parfait produit de substitution ou si le producteur jouit d'une réputation exceptionnellement bonne, de telle sorte qu'il ne peut pas être affirmé qu'il ne pourra plus reconquérir les parts de marché qu'il détenait avant le retrait. Toutefois, de tels cas particuliers n'existent pas en l'occurrence.

43 En outre, dans l'hypothèse d'une annulation de la décision attaquée par le Tribunal autorisant de la sorte les requérantes à commercialiser à nouveau leurs médicaments, le préjudice financier encouru par elles en raison de la diminution des ventes consécutive à une perte de confiance à l'égard de leurs

médicaments ne pourrait en réalité être quantifié de manière suffisamment complète aux fins de sa réparation.»

28 En ce qui concerne la balance des intérêts, le juge des référés a constaté qu'elle penche, en l'espèce, en faveur du sursis à l'exécution de la décision attaquée, en se fondant sur les considérations suivantes:

«48 En effet, il semble fort probable que l'exécution de la décision attaquée aurait pour conséquence la perte définitive pour les requérantes de leur position sur le marché, même si le juge au fond annule la décision attaquée.

49 À l'encontre des intérêts commerciaux des requérantes, la Commission fait valoir que le sursis à l'exécution de la décision attaquée pourrait porter atteinte à la santé publique. À cet égard, il importe de souligner que, en principe, les exigences liées à la protection de la santé publique doivent incontestablement se voir reconnaître un caractère prépondérant par rapport aux considérations économiques (ordonnance [de la Cour du 12 juillet 1996,] Royaume-Uni/Commission, [C-180/96 R, Rec. p. I-3903], point 93; arrêt de la Cour du 17 juillet 1997, Affish, C-183/95, Rec. p. I-4315, point 43; ordonnance du Tribunal du 15 septembre 1998, Infrisa/Commission, T-136/95, Rec. p. II-3301, point 58, et ordonnance du président du Tribunal du 30 juin 1999, Alpharma/Conseil, T-70/99 R, Rec. p. II-2027, point 152).

50 Toutefois, il doit être noté que, dans ce cadre, la référence à la protection de la santé publique ne saurait, à elle seule, exclure un examen des circonstances de l'espèce et, notamment, des faits qui s'y rattachent.

51 En l'espèce, la Commission a bien établi qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne les risques associés aux médicaments contenant de l'amfépramone, même si ces risques sont légers. Néanmoins, alors que la décision du 9 décembre 1996 et la décision attaquée sont fondées sur des données tout à fait identiques, les mesures prises par la Commission en 1996 et en 2000 pour la sauvegarde de la santé publique à l'égard de ces risques divergent fondamentalement. Dans ces circonstances, la Commission était tenue de démontrer que les mesures de sauvegarde contenues dans la décision du 9 décembre 1996 se sont avérées insuffisantes pour protéger la santé publique, de telle sorte que les mesures de protection qu'elle a prises par la décision attaquée ne sont pas manifestement démesurées. La Commission n'est toutefois pas parvenue à en faire la démonstration.

52 En outre, il convient d'observer que le fait que les risques pour la santé ayant déterminé l'adoption de la décision attaquée avaient déjà été pris en compte dans la décision de la Commission du 9 décembre 1996 et avaient donné lieu à une modification des informations obligatoires concernant les médicaments prescrits sur ordonnance indique que la mise en œuvre de la décision attaquée n'est pas urgente. »

Le pourvoi

Les arguments des parties

29 La Commission invoque sept moyens à l'appui de son pourvoi.

30 Par son premier moyen, la Commission, soutenue par le gouvernement français, fait grief au juge des référés de ne pas avoir appliqué correctement, voire de ne pas

avoir appliqué du tout, le principe de précaution dans le cadre de la balance des intérêts à laquelle il a procédé. Ce principe signifierait que la Commission peut prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité et la gravité des risques soient pleinement démontrées (arrêt du 5 mai 1998, National Farmers' Union e.a., C-157/96, Rec. p. I-2211, point 63).

31 Le deuxième moyen est fondé sur une méconnaissance de la nature de la décision attaquée et du processus ayant conduit à son adoption.

32 La Commission soutient que, quand elle adopte une mesure de protection de la santé publique en matière de médicaments, le processus scientifique de l'examen des risques ne serait pas assuré par elle-même, mais il serait accompli par des experts scientifiques, à savoir les membres du CSP. Ce serait sur la base de cet examen que la Commission prendrait alors sa décision politique (décision dite de «gestion de risques»), en pondérant le résultat de l'examen des risques avec d'autres facteurs à prendre en compte. L'absence de référence à l'avis scientifique du CSP dans l'ordonnance attaquée révélerait une incompréhension fondamentale de la procédure ayant conduit à l'adoption de la décision attaquée.

33 Or, selon la Commission, la raison pour laquelle elle a adopté, le 9 mars 2000, une décision différente de celle du 9 décembre 1996 serait directement liée à l'avis final du CSP, en date du 31 août 1999. Elle fait valoir que la motivation de la décision attaquée se réfère au fait que le CSP a estimé que l'effet thérapeutique des médicaments contenant de l'amfépramone fait défaut dans le traitement de l'obésité, évalué sur la base des connaissances scientifiques accumulées au cours des dernières années et des recommandations médicales en vigueur.

34 Entre l'adoption de la décision du 9 décembre 1996 et celle de la décision attaquée, les lignes directrices relatives à l'efficacité thérapeutique des médica-

ments destinés au traitement de l'obésité, ainsi que les directives médicales concernant le traitement de celle-ci, auraient changé et un tel changement aurait conduit le CSP à modifier son appréciation scientifique. Ces lignes directrices représenteraient un changement fondamental de l'appréciation du monde scientifique quant à la manière de traiter l'obésité. En omettant de prendre en compte ce facteur essentiel et en se focalisant exclusivement sur l'identité des données sur lesquelles sont fondées les deux décisions susmentionnées, le juge des référés aurait commis une erreur matérielle en ce qui concerne l'examen de la balance des intérêts. Il ne ressortirait pas davantage de l'ordonnance attaquée que le juge des référés aurait tenu compte du fait que la décision attaquée a créé un niveau de protection de la santé plus élevé que celui résultant de la décision du 9 décembre 1996.

35 Le gouvernement français souscrit en substance à cette argumentation, en faisant valoir que le juge des référés a dénaturé le contenu de la décision attaquée au sens de l'arrêt du 27 janvier 2000, DIR International Film e.a./Commission (C-164/98 P, Rec. p. I-447, points 48 et 49). Une telle dénaturation résulterait d'une lecture partielle de ladite décision. Le juge des référés n'aurait pas pris en considération l'annexe II de celle-ci, dans la mesure où il n'aurait pas relevé que le CSP a examiné des données scientifiques complémentaires, postérieures à l'année 1996, et aurait omis le fait que, selon le CSP, les médicaments contenant de l'amfépramone ne présentaient pas l'efficacité requise.

36 Par son troisième moyen, la Commission fait grief à l'ordonnance attaquée de se situer «en dehors des limites de l'examen juridique». Elle soutient que le juge des référés a commis une erreur de droit en substituant son appréciation de la question du niveau approprié de protection de la santé publique à celle de l'instance compétente pour exercer son pouvoir discrétionnaire en cette matière, à savoir la Commission. Le gouvernement français se rallie en substance à ce moyen, en rappelant que la Cour a déjà jugé, dans l'arrêt du 21 janvier 1999, Upjohn (C-120/97, Rec. p. I-223, points 33 et 34), que le juge ne peut effectuer qu'un contrôle juridictionnel restreint en matière d'appréciations complexes relevant du domaine médico-pharmacologique.

37 Le quatrième moyen est tiré de la violation des critères de la balance des intérêts. Le juge des référés aurait commis une erreur de droit en ne procédant pas correctement à la balance des intérêts en cause, en ce qu'il n'aurait examiné et tenu compte que du préjudice économique que subiraient les entreprises demandant la suspension de la décision attaquée, sans prendre correctement en compte la gravité et le caractère irréparable des préjudices subis par les patients traités avec le médicament en cause. Le juge des référés n'aurait pas accordé la priorité à la protection de la santé publique requise par la jurisprudence de la Cour, alors que les risques pour la santé humaine ont été constatés par les experts scientifiques réunis au sein du CSP.

38 Le cinquième moyen est relatif à une erreur de droit quant à l'étendue de la charge de la preuve incombant à la Commission. Le juge des référés serait parti de l'hypothèse selon laquelle la Commission, assistée du CSP, est, à elle seule, en mesure de démontrer l'absence d'efficacité thérapeutique d'un médicament ou que celui-ci est dangereux dans des conditions d'emploi normales. À cet égard, la Commission rappelle que l'apport de données sur la sécurité et l'efficacité thérapeutique d'un médicament dépend largement des titulaires d'AMM et que ce n'est ni son rôle ni celui du CSP d'entreprendre des essais cliniques. L'approche du juge des référés à l'égard de la charge de la preuve empêcherait la Commission de reconsidérer ses décisions concernant les AMM, sauf si de nouvelles données sont apparues en la matière.

39 Le sixième moyen est tiré des erreurs matérielles concernant la constatation, effectuée au point 51 de l'ordonnance attaquée, selon laquelle, même s'il existe des incertitudes en ce qui concerne les risques associés aux médicaments contenant de l'amfépramone, de tels risques pour la santé seraient «légers». Il ressortirait clairement du dossier soumis au Tribunal que les risques associés auxdits médicaments, notamment les risques accrus d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et de valvulopathies cardiaques, ne sont pas «légers». Le juge des référés aurait substitué sa propre appréciation à celle du CSP.

40 Le septième moyen est tiré de l'absence de motivation de l'ordonnance attaquée en ce qui concerne l'appréciation du président du Tribunal relative au caractère

prétendument léger des risques associés aux médicaments contenant de l'amfépramone. Selon la Commission, aucune explication ne serait donnée, ni au point 51 de l'ordonnance attaquée ni à aucun autre point de celle-ci, de nature à permettre de comprendre les raisons d'une telle appréciation.

41 S'agissant du principe de précaution, Bruno Farmaceutici e.a. reprochent à la Commission de ne citer aucune disposition concrète de droit communautaire au soutien de son argumentation. Ledit principe aurait été mis en application, s'agissant du droit des médicaments, dans les directives 65/65 et 75/319 et ce serait uniquement par rapport à ces deux directives qu'il conviendrait d'analyser le retrait d'une AMM. À cet égard, si pour obtenir l'AMM le demandeur doit justifier l'efficacité et la sécurité du médicament, la situation serait très différente dès lors que l'AMM a été octroyée, celle-ci ne pouvant être retirée que dans les conditions prévues à l'article 11 de la directive 65/65. Il appartiendrait à l'autorité compétente de l'État membre concerné de prouver que les conditions exigées pour le retrait sont réunies. Le juge des référés aurait respecté ce cadre juridique en considérant que la Commission n'avait pas démontré que les mesures existantes ne protégeaient pas déjà suffisamment la santé publique.

42 En ce qui concerne le deuxième moyen invoqué par la Commission, Bruno Farmaceutici e.a. font valoir que l'ordonnance attaquée mentionne, à son point 13, l'avis du CSP et qu'il n'était pas nécessaire d'en faire de nouveau état aux points 45 à 53 de ladite ordonnance, le juge communautaire n'étant pas tenu, dans le cadre d'une procédure en référé, de mentionner expressément tous les éléments de fait ou de droit. En tout état de cause, les données scientifiques n'auraient subi aucune modification au cours des années 1996 à 2000, parce que les lignes directrices auxquelles se réfère la Commission concernent des critères d'évaluation qui ne peuvent pas être appliqués à des médicaments déjà autorisés. Par ailleurs, en considérant qu'une décision de retrait vise à établir un niveau toujours plus élevé de protection de la santé publique, la Commission ignore que la décision d'octroi d'une AMM présuppose une évaluation positive de la balance bénéfices/risques. La Commission aurait déjà autorisé la commercialisation de médicaments parce que les bénéfices de ceux-ci l'emportaient sur les risques. En suivant la logique de la Commission, il conviendrait de refuser la mise sur le marché d'un médicament dès qu'il existe le moindre risque d'effet indésirable.

43 En outre, la Commission donnerait maintenant l'impression que la décision attaquée est motivée par des raisons tenant à la sécurité du médicament, alors que, en réalité, le retrait aurait été ordonné en raison d'une nouvelle appréciation de l'efficacité de ce médicament. Le pourvoi tenterait de faire croire également que la Commission a tenu compte de considérations urgentes relatives à la protection de la santé publique, alors que, d'une part, la durée de la procédure a dépassé les délais imposés par les articles 13 et 14 de la directive 75/319 et, d'autre part, la Commission n'a pas introduit un pourvoi contre l'ordonnance Artegodan/Commission, précitée.

44 Concernant le troisième moyen, Bruno Farmaceutici e.a. soutiennent que le juge des référés n'aurait pas lui-même évalué les médicaments contenant de l'amfépramone, mais aurait simplement constaté que la décision attaquée et celle du 9 décembre 1996 sont fondées sur des données identiques. Dans de telles circonstances, il en a déduit une obligation spécifique de motivation de la part de la Commission.

45 S'agissant du quatrième moyen, tiré d'une erreur de droit dans la mise en balance des intérêts, Bruno Farmaceutici e.a. considèrent que le juge des référés a tenu compte des risques pour la santé publique, ainsi que le démontre le point 52 de l'ordonnance attaquée. Toutefois, il se serait borné à constater que ces risques avaient déjà été pris en considération par la décision du 9 décembre 1996.

46 En ce qui concerne le cinquième moyen, tiré d'une erreur de droit concernant la charge de la preuve, Bruno Farmaceutici e.a. soutiennent que les allégations de la Commission révèlent une mauvaise compréhension de la directive 65/65. Certes, le demandeur doit prouver que les conditions sont réunies pour l'octroi d'une AMM, mais, dès lors que celle-ci a été octroyée, le cadre juridique se trouverait modifié. En vertu de l'article 10 de la directive 65/65, les AMM sont valables cinq ans et, si, lors du renouvellement de celles-ci, les autorités compétentes ont des doutes au sujet de la sécurité ou de l'efficacité du médicament, elles pourraient

demander la réalisation d'études complémentaires. Cette disposition permettrait donc aux autorités compétentes l'obtention de nouvelles données scientifiques. En outre, le système de pharmacovigilance servirait à fournir des informations sur d'éventuels effets indésirables et permettrait d'en tirer les conséquences.

47 S'agissant du sixième moyen, tiré de l'existence d'erreurs matérielles relatives à la constatation effectuée au point 51 de l'ordonnance attaquée, Bruno Farmaceutici e.a. considèrent qu'il s'agit d'une question de fait et que, en tout état de cause, l'appréciation du juge des référés est correcte, dans la mesure où, dans la décision attaquée, il n'est fait état que d'incertitudes concernant les effets indésirables des médicaments contenant de l'amfépramone.

48 Pour réfuter le septième moyen, Bruno Farmaceutici e.a. soutiennent que l'obligation de motivation ne s'impose pas avec la même intensité au juge du fond et au juge des référés et qu'il ne peut pas être exigé de ce dernier qu'il réponde expressément à tous les points de fait ou de droit. Les motifs retenus par le président du Tribunal constitueraient un fondement valable, au regard des circonstances de l'espèce, de l'ordonnance attaquée et ils permettraient à la Cour d'exercer son contrôle juridictionnel.

Appréciation

49 Il y a lieu de rappeler que, selon les articles 225 CE et 51 du statut CE de la Cour de justice, le pourvoi est limité aux questions de droit et doit être fondé sur des moyens tirés de l'incompétence du Tribunal, d'irrégularités de procédure devant le Tribunal portant atteinte aux intérêts de la partie requérante ou de la violation du droit communautaire par ce dernier.

50 Le Tribunal est seul compétent, d'une part, pour constater les faits, sauf dans les cas où l'inexactitude matérielle de ses constatations résulterait des pièces du dossier qui lui ont été soumises, et, d'autre part, pour apprécier ces faits. L'appréciation des faits ne constitue donc pas, sous réserve du cas de la dénaturation des éléments qui lui ont été soumis, une question de droit soumise, comme telle, au contrôle de la Cour dans le cadre d'un pourvoi (voir, notamment, arrêt du 11 février 1999, Antillean Rice Mills e.a./Commission, C-390/95 P, Rec. p. I-769, point 29).

51 C'est compte tenu de ces considérations qu'il convient d'examiner les moyens du pourvoi.

52 À titre liminaire, s'agissant d'une question d'ordre public, il y a lieu d'examiner d'office si le pourvoi n'est pas irrecevable en tant qu'il méconnaîtrait l'autorité de la chose jugée résultant de l'ordonnance Artegodan/Commission, précitée, un tel moyen ayant été soulevé dans le cadre de l'affaire Commission/Trenker [C-459/00 P(R)], jugée par ordonnance de ce jour (Rec. 2001, p. I-2823).

53 Il suffit à cet égard de rappeler que les conditions de recevabilité des pourvois fixées par l'article 49 du statut CE de la Cour de justice s'apprécient par rapport au litige objet de l'instance et à lui seul. La circonstance que les motifs d'une ordonnance du Tribunal devenue définitive soient identiques à ceux d'une ordonnance faisant l'objet d'un pourvoi n'interdit pas à l'auteur de ce pourvoi de contester de tels motifs (voir, concernant un arrêt du Tribunal qui avait accueilli une exception d'illégalité d'un acte réglementaire, arrêt du 5 octobre 2000, Conseil/Chvatal e.a., C-432/98 P et C-433/98 P, Rec. p. I-8535, point 22).

54 Il résulte de ces considérations que le pourvoi est recevable.

55 Il convient d'examiner tout d'abord le moyen tiré de la dénaturation du contenu de la décision attaquée.

56 À cet égard, il ressort de la motivation de l'ordonnance attaquée relative tant au fumus boni juris qu'à la balance des intérêts que les considérations suivantes ont revêtu un caractère déterminant dans le raisonnement du juge des référés:

— «[...] la Commission n'a pas apporté d'éléments convaincants permettant de comprendre la raison pour laquelle [la décision du 9 décembre 1996] et la décision attaquée aboutissent à des résultats diamétralement opposés» (point 32);

— «[...] alors que la décision du 9 décembre 1996 et la décision attaquée sont fondées sur des données tout à fait identiques, les mesures prises par la Commission en 1996 et en 2000 pour la sauvegarde de la santé publique à l'égard de ces risques divergent fondamentalement. Dans ces circonstances, la Commission était tenue de démontrer que les mesures de sauvegarde contenues dans la décision du 9 décembre 1996 se sont avérées insuffisantes pour protéger la santé publique, de telle sorte que les mesures de protection qu'elle a prises par la décision attaquée ne sont pas manifestement démesurées» (point 51);

— «[...] les risques pour la santé ayant déterminé l'adoption de la décision attaquée avaient déjà été pris en compte dans la décision de la Commission

du 9 décembre 1996 et avaient donné lieu à une modification des informations obligatoires concernant les médicaments prescrits sur ordonnance» (point 52).

57 Il y a lieu de constater que ces appréciations ne reposent pas sur une analyse, même sommaire, de la motivation de la décision attaquée telle qu'elle figure à l'annexe II de cette dernière, à laquelle renvoie son article 2.

58 L'annexe II de la décision attaquée, qui reprend les conclusions scientifiques du CSP en vue d'indiquer les raisons qui ont conduit aux retraits des AMM des médicaments énumérés à l'annexe I de cette décision, contient tout d'abord une analyse de l'efficacité de ceux-ci. Il y est conclu que «l'effet thérapeutique des médicaments contenant de l'amfépramone fait défaut dans le traitement de l'obésité, évalué sur la base des connaissances scientifiques accumulées au cours de ces dernières années et des recommandations médicales en vigueur».

59 Pour parvenir à une telle conclusion, l'annexe II précise que l'effet de l'amfépramone sur la perte de poids est modeste, «n'excédant jamais 5,1 kg quelle que soit la durée du traitement. L'effet maximum apparaît au cours du premier ou des deux premiers mois puis diminue immédiatement». S'agissant de l'argument selon lequel un abaissement du poids à court terme pourrait être utile dans le cadre d'un programme de traitement de l'obésité, l'annexe II précise que «[l]a reprise de poids est rapide après l'interruption du traitement et aucune étude contrôlée ne prouve qu'un effet limité à court terme ait une influence clinique pertinente à long terme sur le poids ou apporte un bénéfice clinique dans le cadre d'un programme de traitement de l'obésité». Il est également relevé que «[l]e risque de toxicomanie et de dépendance rend impossible l'utilisation de l'amfépramone à long terme». En conclusion, «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».

60 Selon ladite annexe II, 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. Il est également précisé que « [c]ette observation fondée sur une accumulation de connaissances scientifiques acquises au fil des années figure dans les recommandations médicales en vigueur. Elle est reflétée dans la *Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control* — ligne directrice sur les études de médicaments utilisés dans le cadre du contrôle du poids — (CPMP/EWP/281/96). Elle est également exprimée dans les lignes directrices actuelles, par exemple dans la ligne directrice écossaise (1996), dans une ligne directrice du *Royal College of Physicians* (1998) et dans une autre de l'*American Society for Clinical Nutrition* (1998) ».

61 Il convient de relever l'importance que revêt cette motivation au regard de l'objet de la décision attaquée et à la lumière du droit applicable en matière d'évaluation des médicaments.

62 À cet égard, il y a lieu de rappeler que, selon l'article 5 de la directive 65/65, l'évaluation de tout médicament porte sur son efficacité, son innocuité et sa qualité. Le respect de ces trois conditions vise à protéger la santé publique. En effet, la notion même de protection de la santé publique implique que le médicament en question non seulement ne soit pas nocif, mais aussi qu'il soit efficace. Ainsi que le précisent les notes en bas de page des articles 10, paragraphe 1, de la directive 75/319 et 7 bis de la directive 65/65, « l'expression 'risque pour la santé publique' vise la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament ».

63 L'importance attachée à l'efficacité du médicament, qui est à la base de la décision attaquée, tient au fait que l'article 1er, point 2, premier alinéa, de la directive 65/65 a retenu, en vue de définir la notion de médicament, le critère dit de « présentation ». Selon la jurisprudence constante de la Cour, ce critère a pour but d'appréhender non seulement les médicaments qui ont un effet thérapeutique ou médical véritable, mais également les produits qui ne seraient pas suffisamment

efficaces ou qui n'auraient pas l'effet que leur présentation permettrait d'en attendre, afin de préserver les consommateurs non seulement des médicaments nocifs ou toxiques en tant que tels, mais aussi de divers produits utilisés en lieu et place des remèdes adéquats (voir, en dernier lieu, arrêt du 28 octobre 1992, Ter Voort, C-219/91, Rec. p. I-5485, point 16).

64 Par conséquent, ainsi qu'il résulte des termes mêmes de l'article 11 de la directive 65/65, l'autorité compétente est tenue de retirer ou de suspendre une AMM non seulement lorsqu'il apparaît que le médicament est nocif ou ne possède pas la qualité déclarée, mais aussi lorsqu'il s'avère qu'il n'est pas efficace.

65 Le degré de nocivité que l'autorité compétente peut considérer comme acceptable dépend ainsi des bénéfices que le médicament est censé apporter. En effet, ainsi qu'il ressort des septième et huitième considérants de la directive 75/318, les notions de « nocivité » et d'« effet thérapeutique » ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque. C'est ainsi 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 considère que les bénéfices qui justifiaient une telle autorisation, à savoir l'existence d'un effet thérapeutique, ne sont plus présents. En effet, il ressort de l'introduction de l'annexe de la directive 75/318, telle que modifée par la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991 (JO L 270, p. 32), que toute donnée ou information nouvelle est transmise aux autorités compétentes après la délivrance de l'AMM « afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue ».

66 Force est de constater que, dans ses appréciations concernant le fumus boni juris et la balance des intérêts, l'ordonnance attaquée ne fait nullement état des considérations qui se trouvent dans la motivation de la décision attaquée en ce qui concerne le changement des critères scientifiques d'évaluation des médicaments destinés au traitement de l'obésité et l'absence d'effet thérapeutique des médicaments contenant de l'amfépramone.

67 Or, un tel changement apparaît, selon les termes mêmes de la décision attaquée, comme un élément déterminant pour l'évaluation desdits médicaments par le CSP et par la Commission.

68 En outre, en raison de cette omission, les risques auxquels les points 51 et 52 de l'ordonnance attaquée font référence ne concernent que la nocivité du médicament prise isolément, sans que celle-ci soit mise en rapport avec l'absence d'effet thérapeutique de celui-ci.

69 Il résulte de ce qui précède que, dans la mesure où elle révèle une absence de prise en considération des aspects essentiels de la motivation de la décision attaquée et, partant, une dénaturation du contenu de celle-ci, l'ordonnance attaquée est entachée d'une erreur de droit.

70 Dès lors, sans qu'il soit nécessaire de statuer sur les autres moyens du pourvoi, il convient de faire droit à celui-ci et d'annuler l'ordonnance attaquée.

71 En vertu de l'article 54, premier alinéa, du statut CE de la Cour de justice, lorsque le pourvoi est fondé, la Cour annule la décision du Tribunal. Elle peut alors soit statuer elle-même directement sur le litige, lorsque celui-ci est en état d'être jugé, soit renvoyer l'affaire devant le Tribunal pour qu'il statue. L'affaire étant en état d'être jugée, il y a lieu de statuer définitivement sur la demande en référé.

Sur la demande en référé

Sur le fumus boni juris

72 Bruno Farmaceutici e.a. soulèvent plusieurs moyens pour justifier, à première vue, l'octroi du sursis sollicité.

73 En premier lieu, elles soutiennent que la Commission n'était pas compétente pour adopter la décision attaquée. L'article 15 bis de la directive 75/319 ne constituerait pas une base juridique valable pour la procédure utilisée en l'espèce. Cet article ne permettrait à un État membre d'entamer la procédure prévue aux articles 13 et 14 de la même directive que pour autant qu'il s'agit d'AMM qui ont été octroyées conformément au chapitre III de ladite directive. Or, Bruno Farmaceutici e.a. soutiennent que les autorisations en cause sont des autorisations nationales et non des autorisations octroyées conformément audit chapitre. Le fait que ces AMM ont été modifiées par la décision du 9 décembre 1996, à la suite d'une procédure engagée au titre de l'article 12 de la directive 75/319, n'affecterait pas cette conclusion.

74 Bruno Farmaceutici e.a. ajoutent que l'article 15 bis de la directive 75/319 exige qu'une suspension ou un retrait des AMM soient nécessaires à la protection de la santé publique. Toutefois, cette condition ne serait pas remplie ou, à tout le moins, aurait disparu au cours de la procédure, après qu'il a été constaté, d'une part, que les risques étaient inchangés depuis la décision du 9 décembre 1996 et, d'autre part, que les cas invoqués par le royaume de Belgique, dans sa demande présentée en application de l'article 12 de la directive 75/319, n'étaient pas significatifs.

75 Selon la Commission, la décision du 9 décembre 1996 constitue une AMM qui a été octroyée selon les dispositions du chapitre III de la directive 75/319. Elle ajoute que cette décision a été arrêtée sur la base de l'article 12 de la directive 75/319 et a conduit à une harmonisation des AMM des médicaments qui y sont énumérés, au nombre desquels figurent les médicaments produits par Bruno Farmaceutici e.a. La Commission relève que ladite décision modifie de façon substantielle, au titre du droit communautaire, les AMM nationales, de sorte que, après l'expiration du délai fixé à son article 3, les médicaments concernés ne sont autorisés à être commercialisés que si leur présentation fait figurer les informations cliniques définies dans cette décision.

76 Dans le cadre de l'appréciation du fumus boni juris des demandes de sursis à exécution, il n'appartient pas au juge des référés de se prononcer à titre définitif sur l'interprétation des dispositions applicables au litige.

77 Sous cette réserve, d'une part, force est de reconnaître que, même si la décision du 9 décembre 1996 n'a pas précédé la délivrance des AMM nationales, il ne saurait être inféré de cette circonstance que les États membres disposaient, après l'adoption de cette décision, d'une liberté absolue en ce qui concerne le maintien de ces AMM nationales, au risque de réduire à néant l'harmonisation à laquelle ladite décision a procédé. À première vue, la thèse de Bruno Farmaceutici e.a. priverait d'effet utile les décisions de la Commission concernant des AMM déjà délivrées, adoptées selon la procédure prévue aux articles 13 et 14 de la directive 75/319.

78 D'autre part, ainsi que le relève à juste titre la Commission, même si les doutes émis par l'État membre concerné quant à l'innocuité du médicament contenant de l'amfépramone et qui ont justifié la saisine du CSP s'avéraient infondés au terme de la procédure, cette circonstance ne saurait conduire à considérer rétroactivement que ladite saisine n'était pas fondée.

79 Il en résulte que les arguments invoqués par Bruno Farmaceutici e.a. ne semblent pas établir, en première analyse, que la Commission n'aurait pas été compétente pour adopter la décision attaquée.

80 En deuxième lieu, Bruno Farmaceutici e.a. font valoir que la procédure suivie en l'espèce devant le CSP et la Commission est caractérisée par une infraction grave aux règles de forme inscrites aux articles 13 et 14 de la directive 75/319, le CSP et la Commission n'ayant nullement observé les délais prescrits par lesdites dispositions. Elles ajoutent qu'il convient d'interpréter l'article 14, paragraphe 1, quatrième alinéa, de la directive 75/319 en ce sens que la Commission est obligée de transmettre simultanément le projet de décision aux États membres et aux titulaires d'AMM. Or, le projet de décision a été transmis aux États membres le 5 janvier 2000, alors que cette transmission n'est intervenue que le 20 janvier 2000 pour les titulaires des AMM.

81 Pour sa part, la Commission soutient que les retards dont il lui est fait grief sont dus au nombre important de médicaments qui ont été soumis à la procédure d'examen dans la présente affaire et au fait que cet examen a été particulièrement minutieux. Elle ajoute que ces retards n'ont pas causé de préjudice à Bruno Farmaceutici e.a. Elle fait valoir également que l'article 14 de la directive 75/319 n'instaure aucune obligation de notifier le projet de décision aux titulaires des AMM.

82 À cet égard, il convient de relever que, au terme d'une première analyse, il ne semble pas résulter des termes des articles 13 et 14 de la directive 75/319 que les délais dont le dépassement est critiqué par Bruno Farmaceutici e.a. présentent un caractère impératif. Ces dernières soutiennent de manière générale que ces délais visent à protéger les intérêts des entreprises, mais elles ne précisent aucunement quel préjudice concret aurait été causé par les retards constatés ni dans quelle mesure ceux-ci auraient un effet quelconque sur les droits de la défense ou sur le contenu de la décision attaquée.

83 En outre, indépendamment de la question de savoir si la Commission était obligée de transmettre le projet de décision à Bruno Farmaceutici e.a., obligation dont la Commission conteste l'existence, force est de reconnaître que ces dernières n'ont même pas tenté d'établir que le prétendu retard dans la communication du projet de décision aurait concrètement porté atteinte, en ce qui les concerne, aux droits de la défense. Il convient de relever à cet égard, d'une part, que le projet de décision était conforme à l'avis du CSP, document qui était déjà en possession desdites sociétés, et, d'autre part, que l'article 14 de la directive 75/319 ne prévoit expressément aucune participation du titulaire de l'AMM à ce stade de la procédure.

84 Dans ces conditions, les arguments de Bruno Farmaceutici e.a. ne parviennent pas à établir, au vu d'une première analyse, que les irrégularités formelles invoquées auraient porté atteinte à leurs droits de défense ou auraient eu le moindre effet sur le résultat de la procédure.

85 En troisième lieu, Bruno Farmaceutici e.a. allèguent que la décision attaquée méconnaît l'article 11, premier alinéa, de la directive 65/65, fixant les conditions qui doivent être réunies pour le retrait d'une AMM, et l'article 21 de la même directive. Elles font valoir que les déclarations du CSP et de la Commission au sujet de l'efficacité des médicaments concernés attestent clairement que leur appréciation négative est le résultat de la mise en balance de la sécurité avec le bénéfice pouvant être apporté par lesdits médicaments. Or, cette mise en balance serait manifestement erronée et constituerait un détournement de pouvoir.

86 Elles ajoutent que les conclusions scientifiques du CSP violent le principe de la répartition de la charge de la preuve contenu à l'article 11 de la directive 65/65. En effet, il résulterait de ladite disposition que la charge de la preuve du bien-fondé des motifs d'une décision de retrait pèse sur les autorités compétentes. Or, le CSP aurait attendu que Bruno Farmaceutici e.a. apportent des preuves appropriées de l'efficacité de l'amfépramone, alors qu'il aurait dû prouver lui-même l'inefficacité de cette substance.

87 Bruno Farmaceutici e.a. soutiennent que l'avis du CSP a tenu compte des lignes directrices les plus récentes, ce qui n'est possible qu'en cas de nouvelle demande d'AMM, présentée au titre de l'article 5 de la directive 65/65, ou en cas de prolongation d'une AMM au titre de l'article 10 de celle-ci. Par ailleurs, ces lignes directrices ne justifieraient pas les exigences préconisées par le CSP. Il en résulterait une erreur d'appréciation dans l'application desdites lignes directrices.

88 Réfutant ces arguments, la Commission considère que les conditions visées à l'article 11 de la directive 65/65 sont remplies en l'espèce. Elle fait valoir que le CSP a clairement établi que les médicaments contenant de l'amfépramone sont dépourvus de l'effet thérapeutique nécessaire pour l'octroi d'une AMM. Dès lors, l'analyse du rapport bénéfices/risques aurait été défavorable. Elle ajoute que le CSP non seulement avait le droit de se fonder sur les lignes directrices en vigueur, mais il était également tenu de procéder à une analyse bénéfices/risques en ce qui concerne l'amfépramone à la lumière de l'état d'avancement de la science.

89 Il y a lieu de relever que les arguments de Bruno Farmaceutici e.a. rappelés aux points 85 à 87 de la présente ordonnance concernent principalement la manière dont la Commission a mis en œuvre la marge d'appréciation dont elle dispose pour évaluer la nécessité d'une mesure de retrait d'une AMM. En effet, il est constant que toute décision de retrait d'une AMM qui est prise en application de la procédure prévue aux articles 13 et 14 de la directive 75/319 doit respecter les conditions de fond qu'exige l'article 11 de la directive 65/65, conditions qui sont relatives à l'efficacité, à la sécurité et à la qualité du médicament. Ce type de décision est donc le résultat d'appréciations complexes relevant du domaine médico-pharmacologique.

90 En principe, de telles appréciations font l'objet d'un contrôle juridictionnel restreint. En effet, il ressort de la jurisprudence de la Cour que, lorsqu'une

autorité communautaire est appelée, dans le cadre de sa mission, à effectuer des évaluations complexes, elle jouit de ce fait d'un large pouvoir d'appréciation, dont l'exercice est soumis à un contrôle juridictionnel limité, qui implique que le juge communautaire ne saurait substituer son appréciation des éléments de fait à celle de ladite autorité. Ainsi, ce dernier se limite, en pareil cas, à examiner la matérialité des faits et les qualifications juridiques que cette autorité en déduit et, en particulier, si l'action de cette dernière n'est pas entachée d'une erreur manifeste ou de détournement de pouvoir, ou si cette autorité n'a pas manifestement dépassé les limites de son pouvoir d'appréciation (voir, concernant le retrait d'une AMM d'un médicament, arrêt Upjohn, précité, point 34).

91 En l'espèce, il n'apparaît pas, à première vue, que la décision attaquée, fondée sur l'avis du CSP, soit entachée d'une erreur manifeste ou d'un détournement de pouvoir ni que la Commission ait manifestement excédé les limites de son pouvoir d'appréciation.

92 Il ressort de ce qui précède que, sans préjudice des appréciations à effectuer dans le cadre de l'examen du recours sur le fond, les moyens articulés par Bruno Farmaceutici e.a. dans le cadre de la procédure en référé ne l'emportent pas, au terme d'un premier examen, sur ceux dont se prévaut la Commission à l'appui de la légalité de la décision attaquée.

93 Néanmoins, dans la mesure où les moyens invoqués par Bruno Farmaceutici e.a. n'apparaissent pas dépourvus de tout fondement, le sursis sollicité ne saurait être rejeté au terme de l'examen du fumus boni juris sans que soient également examinées l'urgence invoquée et la balance des intérêts en présence.

Sur l'urgence et la mise en balance des intérêts

94 Bruno Farmaceutici e.a. font valoir que, s'il n'est pas sursis à l'exécution de la décision attaquée, elles subiront un préjudice grave et irréparable.

95 Le retrait des AMM dont elles sont titulaires aurait pour conséquence que les médecins se verraient dans l'obligation de prescrire des produits concurrents. Bruno Farmaceutici e.a. relèvent que, même si le retrait des AMM était annulé, une réintroduction des médicaments concernés, dans les mêmes conditions, ne sera pas possible puisqu'il s'avérera très difficile, et souvent impossible, de réimplanter sur le marché des médicaments qui ont disparu pendant une longue période. Elles ajoutent que cette difficulté de réimplantation sur le marché tient au fait qu'il n'est pas aisé de convaincre les médecins de prescrire des médicaments qui ont été précédemment retirés du marché, et ce surtout lorsqu'un tel retrait est intervenu à l'issue d'une procédure de pharmacovigilance.

96 La Commission soutient que la condition relative à l'urgence n'est pas remplie.

97 D'une part, elle fait valoir que le retrait éventuel d'une AMM fait partie des risques commerciaux normaux de toute entreprise pharmaceutique. Il appartiendrait à l'entreprise concernée de se prémunir contre les conséquences financières d'un tel retrait par une politique appropriée, telle qu'une diversification des médicaments et un chiffre d'affaires adéquat.

98 D'autre part, elle arguë que, dès l'introduction de la procédure prévue à l'article 15 bis de la directive 75/319 et, en tout état de cause, depuis le 31 août 1999, date de l'émission de l'avis final du CSP, Bruno Farmaceutici e.a. pouvaient s'attendre à ce que les États membres soient invités par la Commission, sous la

forme d'une décision, à retirer les AMM des médicaments contenant de l'amfépramone.

99 Il ressort d'une jurisprudence constante que le caractère urgent d'une demande de sursis à exécution doit s'apprécier par rapport à la nécessité qu'il y a de statuer provisoirement afin d'éviter qu'un préjudice grave et irréparable ne soit occasionné à la partie qui sollicite le sursis. À cet égard, il suffit, particulièrement lorsque la réalisation du préjudice dépend de la survenance d'un ensemble de facteurs, que ce préjudice soit prévisible avec un degré de probabilité suffisant [voir, par exemple, ordonnances du 29 juin 1993, Allemagne/Conseil, C-280/93 R, Rec. p. I-3667, points 22 et 34, et du 14 décembre 1999, HFB e.a./Commission, C-335/99 P(R), Rec. p. I-8705, point 67].

100 En l'espèce, l'exécution immédiate de la décision attaquée implique le retrait complet du marché des médicaments visés par l'article 1er de cette décision. De ce fait, s'il n'est pas sursis à l'exécution de celle-ci, il est probable que des médicaments de substitution, dont l'existence est reconnue par les parties, seraient prescrits en remplacement des médicaments retirés pendant la durée de la procédure sur le fond.

101 Le risque existe donc que, à la suite d'une éventuelle annulation de la décision attaquée, il soit difficile pour Bruno Farmaceutici e.a. de récupérer les parts de marché qu'elles détenaient antérieurement à la mise en œuvre de la décision attaquée.

102 Toutefois, Bruno Farmaceutici e.a. se bornent à alléguer des difficultés pour récupérer des parts de marché notamment à cause d'une éventuelle perte de

confiance dans les médicaments en cause, mais elles n'ont aucunement établi que des obstacles de nature structurelle ou juridique empêcheraient les médecins de prescrire de nouveau de tels médicaments et lesdites sociétés de reconquérir une fraction appréciable de ces parts de marché à la suite de la mise en place, notamment, de mesures appropriées de publicité auprès des médecins.

103 Au surplus, le préjudice allégué est d'ordre purement financier et, en principe, un préjudice purement pécuniaire ne saurait être regardé comme irréparable ou même difficilement réparable, dès lors qu'il peut faire l'objet d'une compensation financière ultérieure (ordonnance du 3 juillet 1984, De Compte/Parlement, 141/84 R, Rec. p. 2575, point 4).

104 Il appartient toutefois au juge des référés d'examiner les circonstances propres à chaque espèce (ordonnance De Compte/Parlement, précitée, point 4).

105 Il y a lieu de relever à cet égard que, ainsi qu'il ressort des informations fournies à la demande du président du Tribunal, Bruno Farmaceutici SpA, Hoechst Marion Roussel Ltd, Hoechst Marion Roussel SA, Marion Merrell SA (France) et Marion Merrell SA (Espagne) font partie d'un très important groupe multinational de sociétés. Le chiffre d'affaires correspondant aux médicaments visés par la décision attaquée représente pour lesdites sociétés, ainsi qu'elles-mêmes le reconnaissent, une partie négligeable du chiffre d'affaires global dudit groupe. En outre, s'agissant de Sanova Pharma GmbH, il y a lieu de relever que, selon les documents produits, le chiffre d'affaires correspondant aux médicaments visés par la décision attaquée représente moins de 1 % du chiffre d'affaires total de ladite société. Dans ces conditions, les pertes financières qui découleraient pour ces six sociétés de la mise en œuvre de cette décision pourraient vraisembla-

blement être compensées par les ventes d'autres produits et ne sont donc en aucune manière de nature à ébranler leur santé financière.

106 Quant à Temmler Pharma GmbH & Co. KG, il convient de constater que, si les bénéfices découlant de la commercialisation du Regenon, qui est le médicament contenant de l'amfépramone pour lequel elle est titulaire d'une AMM, représentent la moitié de ses bénéfices totaux, les ventes de ce médicament correspondent à une part inférieure à 10 % du chiffre d'affaires de ladite société. Dans ces conditions, les difficultés financières que cette dernière risque de subir n'apparaissent pas de nature à mettre en péril son existence même.

107 S'agissant d'Essential Nutrition Ltd, force est constater que les ventes du Diethylproprion, qui est le médicament contenant de l'amfépramone pour lequel elle a obtenu une AMM, représentent près des deux tiers de son chiffre d'affaires. Dans ces conditions, il n'est pas exclu que les difficultés financières qui pourraient résulter pour ladite société de la mise en œuvre de la décision attaquée soient de nature à mettre en péril son existence même.

108 Toutefois, il y a lieu de tenir compte de la circonstance que Bruno Farmaceutici e.a. opèrent dans un marché, celui des médicaments à usage humain, hautement réglementé.

109 Or, dans un secteur qui requiert souvent des investissements importants et où les autorités compétentes peuvent être conduites à intervenir rapidement lorsque des risques pour la santé publique apparaissent, pour des raisons qui ne sont pas toujours prévisibles par les entreprises concernées, il incombe à ces dernières, sauf à devoir supporter elles-mêmes le préjudice résultant d'une telle intervention, de se prémunir contre les conséquences de celle-ci par une politique appropriée.

110 La décision du 9 décembre 1996, qui n'a au demeurant pas été attaquée par Bruno Farmaceutici e.a., relevait déjà l'existence d'effets nocifs des médicaments contenant de l'amfépramone. Dans ces circonstances, la possibilité que soit adoptée une décision de retrait ou de suspension des AMM dont étaient titulaires Bruno Farmaceutici e.a. devait être prise en compte parmi les risques que ces dernières devaient normalement supporter depuis que le CSP avait été saisi par un État membre, parce qu'il considérait que la modification des termes de l'AMM ou que sa suspension ou son retrait étaient nécessaires pour la protection de la santé publique.

111 En tout état de cause, à supposer même que le risque d'un dommage irréparable ou difficilement réparable à la suite de l'application de la décision attaquée pendant le déroulement de la procédure sur le fond soit regardé comme suffisamment établi, l'intérêt de Bruno Farmaceutici e.a. à obtenir le sursis à l'exécution de la décision attaquée ne saurait prévaloir en l'espèce sur l'intérêt que présente pour la Communauté le retrait immédiat des AMM dont elles étaient titulaires dans un but de protection de la santé publique.

112 À cet égard, il importe de rappeler que, en principe, les exigences liées à la protection de la santé publique doivent incontestablement se voir reconnaître un caractère prépondérant par rapport aux considérations économiques (ordonnance Royaume-Uni/Commission, précitée, point 93).

113 En l'espèce, il est constant que l'avis du CSP, auquel se réfère la décision attaquée, relève, en ce qui concerne les effets sur le système nerveux central, que les médicaments en cause ont «des effets graves, tels que des réactions psychotiques ou une psychose, une dépression et des convulsions» et que le risque de toxicomanie et de dépendance est «bien connu». Il relève également que «le profil de sécurité des médicaments contenant de l'amfépramone pose des

problèmes en termes de risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et d'autres effets indésirables graves cardio-vasculaires [...] ». Ces considérations confirment les appréciations déjà portées sur la sécurité de ces médicaments en 1996.

114 C'est à la suite des appréciations du CSP, selon lesquelles l'effet thérapeutique des médicaments contenant de l'amfépramone faisait défaut dans le traitement de l'obésité, que la Commission, en se fondant sur l'avis dudit comité, a conclu que le rapport bénéfices/risques était défavorable.

115 Sans préjudice des appréciations à effectuer dans le cadre de la procédure sur le fond, le juge des référés ne saurait, en l'absence d'indices d'erreur manifeste ou de détournement de pouvoir, substituer ses propres appréciations à celles du CSP, qui sont le résultat d'une procédure approfondie et contradictoire l'ayant conduit à recommander le retrait des AMM des médicaments contenant de l'amfépramone.

116 Or, compte tenu desdites appréciations, il appert que l'octroi du sursis à l'exécution de la décision attaquée serait de nature à faire encourir aux utilisateurs de ces médicaments des risques sérieux et risquerait de causer, en termes de santé publique, des dommages auxquels il ne pourrait être remédié en cas de rejet ultérieur du recours sur le fond.

117 Il résulte de l'ensemble de ce qui précède que la demande en référé doit être rejetée.

Par ces motifs,

LE PRÉSIDENT DE LA COUR

ordonne:

1) **L'ordonnance du président du Tribunal de première instance des Communautés européennes du 31 octobre 2000, Bruno Farmaceutici e.a./Commission (T-76/00 R, Rec. p. II-3557), est annulée.**

2) **La demande en référé est rejetée.**

3) **Les dépens sont réservés.**

Fait à Luxembourg, le 11 avril 2001.

Le greffier

R. Grass

Le président

G. C. Rodríguez Iglesias