ARRÊT DU TRIBUNAL (deuxième chambre élargie)
28 janvier 2003 *

Dans l'affaire T-147/00,

Les Laboratoires Servier, établie à Neuilly-sur-Seine (France), représentée par M^es^ C. Norall, E. Wright, M. I. F. Utgès Manley, I. S. Forrester et J. Killick, avocats, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie requérante,

contre

Commission des Communautés européennes, représentée par MM. H. Støvlbaek et R. Wrainwright, en qualité d'agents, ayant élu domicile à Luxembourg,

partie défenderesse,

ayant pour objet une demande d'annulation de la décision de la Commission du 9 mars 2000 concernant le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine [C (2000) 573],

* Langue de procédure: l'anglais.

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

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

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

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

rend le présent

Arrêt

Cadre juridique

Directive 65/65/CEE

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

Conseil, du 26 octobre 1983 (JO L 332, p. 1), et 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993 (JO L 214, p. 22) (ci-après, telle que modifiée, la «directive 65/65»). L'article 3 de cette directive énonce le principe selon lequel aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre en vertu de ladite directive ou qu'une autorisation ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JO L 214, p. 1).

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

3 L'article 10, paragraphe 1, de la directive 65/65 énonce que l'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable par périodes de cinq ans après examen par l'autorité compétente d'un dossier reprenant notamment l'état des données de la pharmacovigilance et les autres informations pertinentes pour la surveillance du médicament.

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

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

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

Directive 75/318/CEE

6 La directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 1), qui a été modifiée à plusieurs reprises, notamment par les directives 83/570 et 93/39 (ci-après, telle que modifiée, la «directive 75/318»), fixe les règles communes pour la conduite des essais prévus à l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65 et précise les renseignements qui doivent être joints à la demande d'AMM d'un médicament, en vertu des points 3, 4, 6 et 7 du même alinéa.

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

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

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

Directive 75/319/CEE

8 La deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 13), modifiée à plusieurs reprises, notamment par les directives 83/570 et 93/39 (ci-après, telle que modifiée, la «directive 75/319»), instaure, en son chapitre III (articles 8 à 15 quater), une procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales (article 9), assortie de procédures d'arbitrage communautaires.

9 Cette directive prévoit expressément la saisine du comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le «CSP») de l'Agence européenne pour l'évaluation

des médicaments (EMEA), pour application de la procédure régie par l'article 13, lorsque, dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle instituée par l'article 9, un État membre considère qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique, et que les États membres ne parviennent pas à un accord dans le délai prescrit (article 10 de ladite directive), en cas de décisions divergentes des États membres concernant l'octroi, la suspension ou le retrait des autorisations nationales (article 11) et dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire (article 12). Par ailleurs, elle soumet expressément la modification, la suspension ou le retrait des AMM octroyées selon les dispositions de son chapitre III à l'application des procédures prévues aux articles 13 et 14 (articles 15 et 15 bis). Enfin, à l'article 15 ter, elle prévoit l'application mutatis mutandis des articles 15 et 15 bis aux médicaments autorisés par les États membres, après avis du CSP émis avant le 1er janvier 1995, selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, portant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie (JO 1987, L 15, p. 38). Les procédures instituées par les articles 12 et 15 bis de la directive 75/319 présentent, en l'espèce, un intérêt particulier.

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

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

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

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

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

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

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

12 L'article 13 de la directive 75/319 régit la procédure devant le CSP, lequel émet un avis motivé. Le paragraphe 5 de cet article prévoit que l'EMEA transmet l'avis final du CSP aux États membres, à la Commission et à la personne responsable de la mise sur le marché, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions. L'article 14 de cette directive régit la procédure décisionnelle communautaire. Aux termes de son paragraphe 1, premier alinéa, dans les 30 jours suivant la réception de l'avis du CSP, la Commission prépare un projet de décision concernant la demande, en tenant compte des dispositions du droit communautaire. Selon son paragraphe 1, troisième alinéa, «[d]ans le cas exceptionnel où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'EMEA, la Commission joint également une annexe où sont

expliquées en détail les raisons des différences». La décision définitive est adoptée selon la procédure de réglementation régie par les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE du Conseil, du 28 juin 1999, fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission (JO L 184, p. 23). Dans le cadre de cette procédure, la Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain, institué par l'article 2 ter de la directive 75/318.

Code communautaire des médicaments à usage humain

13 L'ensemble des directives concernant les médicaments à usage humain, qui régissent la «procédure communautaire décentralisée», notamment les directives 65/65, 75/318 et 75/319, a fait l'objet d'une codification par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311, p. 67, ci-après le «code»). Même si le code n'était pas en vigueur lors de l'adoption de la décision attaquée, il convient, le cas échéant, de le prendre en considération. Dans la mesure où le code reprend dans un ensemble plus structuré, sans les modifier, les dispositions des directives 65/65 et 75/319, l'analyse systématique des dispositions du chapitre III de cette dernière directive s'inscrit dans l'économie de ce code.

Faits à l'origine du litige

14 La requérante, Les Laboratoires Servier, est titulaire d'AMM, initialement délivrées par les autorités nationales compétentes, de médicaments contenant de la fenfluramine ou de la dexfenfluramine, des substances anorexigènes sérotoninergiques. Ces anorexigènes à action centrale — c'est-à-dire qui agissent au niveau du système nerveux central — accélèrent le sentiment de satiété et sont employés dans le traitement de l'obésité. En Europe, des médicaments renfermant

de la fenfluramine ont bénéficié pour la première fois d'une AMM accordée conformément aux dispositions de la directive 65/65 en 1965, et ceux renfermant de la dexfenfluramine, en 1985. Selon les indications fournies par la requérante, aux États-Unis, la fenfluramine a été autorisée dans les années 70, et la dexfenfluramine en 1996.

15 La dexfenfluramine et la fenfluramine ont déjà fait l'objet de la décision C (96) 3608 final/2 de la Commission, du 9 décembre 1996, concernant la mise sur le marché des médicaments à usage humain contenant les substances suivantes: dexfenfluramine, fenfluramine (ci-après la «décision du 9 décembre 1996»), après avis du CSP saisi au titre de l'article 12 de la directive 75/319 (voir, ci-dessous, points 21 à 26).

16 Après la mise en évidence dans l'étude Connolly [New England Journal of Medecine (NEJM), 1997, vol. 337], et la publication, au mois de juillet 1997, par la Food and Drug Administration (agence américaine de l'alimentation et du médicament), dans un bulletin intitulé «Health Advisory on Fenfluramine/Phentermine for Obesity», d'une série de cas de valvulopathies cardiaques (ci-après les «VPC»), rapportés aux États-Unis principalement en ce qui concerne des patients ayant pris de la fenfluramine en combinaison avec de la phentermine, la requérante et ses licenciés ont immédiatement retiré du marché les médicaments contenant de la fenfluramine ou de la dexfenfluramine, en attendant que des études complémentaires puissent confirmer leurs caractéristiques en termes de sécurité.

17 En septembre 1997, au vu des cas ainsi rapportés, les AMM de médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine ont été suspendues dans tous les États membres et aux États-Unis.

18 Par décision du 9 mars 2000, adoptée à la suite d'une réévaluation de ces substances sur la base de l'article 15 bis de la directive 75/319, la Commission a

ordonné le retrait des AMM des médicaments à usage humain qui contiennent les substances suivantes: dexfenfluramine et fenfluramine [décision C (2000) 573, ci-après la «décision attaquée»]. Cette décision énumère, en son annexe I, les médicaments visés, les entreprises qui les commercialisaient — à savoir la requérante, ses filiales ou ses licenciés — et les États membres concernés.

19 Selon la réponse de la requérante à une question écrite du Tribunal, avant l'adoption de cette décision, la période de validité de cinq ans — définie à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 65/65 — des AMM de certains des médicaments qu'elle commercialise et qui sont visés par la décision attaquée était parvenue à expiration. Au cours de l'audience, la requérante a cependant précisé que, lors de cette adoption, lesdites autorisations faisaient l'objet de procédures de renouvellement devant les autorités compétentes des États membres concernés. Ces procédures ont été interrompues à la suite de la décision attaquée. Les AMM demeuraient ainsi valables, selon les règles nationales applicables, en attendant l'adoption des décisions relatives aux demandes de renouvellement. Ces déclarations n'ont pas été contestées par la Commission.

20 Lors de l'audience, la requérante a toutefois ajouté que, dans l'intervalle, les AMM des médicaments en cause ont été soit suspendues, soit retirées en exécution de la décision attaquée, par les autorités compétentes des États membres concernés.

Décision C (96) 3608 final/2 de la Commission, du 9 décembre 1996

21 Le 17 mai 1995, la République fédérale d'Allemagne a saisi le CSP, au titre de l'article 12 de la directive 75/319, en faisant état de ses préoccupations à l'égard des risques présentés par certains anorexigènes agissant par voie centrale, au

nombre desquels figuraient les médicaments contenant les substances sérotoninergiques commercialisées par la requérante, ainsi que les anorexigènes «de type amphétaminique». Tandis que ces derniers augmentent la neurotransmission au niveau de neurotransmetteurs (catécholamine) et produisent habituellement un effet stimulant, les anorexigènes sérotoninergiques agissent en augmentant la libération et en inhibant la recapture de la sérotonine et n'ont pas d'effet stimulant ou euphorisant. L'autorité allemande compétente soupçonnait l'ensemble de ces médicaments de provoquer une hypertension artérielle pulmonaire primitive (ci-après l'«HPP»).

22 Le CSP a ouvert la procédure prévue par l'article 13 de la directive 75/319 en vue d'examiner ces deux catégories d'anorexigènes.

23 Dans son rapport d'évaluation scientifique du 5 février 1996, le rapporteur, le docteur Le Courtois, a analysé le bilan bénéfices/risques présenté par les anorexigènes. Dans ce cadre, il a, d'une part, relevé le risque d'HPP, «le plus souvent fatale», en se fondant sur le rapport de l'étude internationale sur l'HPP (International Primary Pulmonary Hypertension Study, ci-après l'«étude IPPH»), datée du 7 mars 1995. Il a, d'autre part, souligné: «[...] lorsque l'obésité est d'une gravité telle qu'elle réduit l'espérance de vie du patient, l'adjonction d'un traitement pharmacologique est nécessaire, dans le contexte d'une approche globale incluant des mesures diététiques, une psychothérapie, de l'exercice. Les anorexigènes représentent aujourd'hui le seul traitement pharmacologique disponible, et trouvent ainsi leur place dans le traitement de l'obésité». En ce qui concerne plus spécialement la fenfluramine et la dexfenfluramine, il a affirmé qu'elles répondaient au critère de l'efficacité à long terme (une année) et à la finalité du traitement de l'obésité, qui est d'obtenir une perte de poids prolongée et durable. L'absence de dépendance associée à ces substances faciliterait leur usage à long terme. Le rapporteur a cependant relevé l'existence d'une association forte entre l'HPP et ces substances. En outre, même si celles-ci paraissaient les plus efficaces, leur aptitude à réduire la morbidité et la mortalité n'aurait pas encore été établie. Le rapporteur a conclu en préconisant une harmonisation de certaines données contenues dans le résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne les médicaments en cause.

24 Le 17 juillet 1996, le CSP a émis un avis final concernant la fenfluramine et la dexfenfluramine. Il recommandait le maintien des AMM, assorti d'un certain nombre de modifications en ce qui concerne les résumés des caractéristiques du produit relatifs aux médicaments renfermant ces substances.

25 Dans son rapport d'évaluation du 18 juillet 1996, concernant l'ensemble des substances anorexigènes, le CSP a rappelé que, selon les conclusions du groupe de travail «pharmacovigilance», composé d'agents nationaux dans le domaine de la pharmacovigilance et chargé de conseiller le CSP sur les questions relatives à la sécurité des médicaments, le rapport de l'étude IPPH du 7 mars 1995 avait établi l'existence d'un lien de causalité entre la prise de substances anorexigènes et le développement de l'HPP. Il ressort du dossier que cette étude avait été réalisée de 1992 à 1994, à l'initiative de la requérante, par un groupe international d'experts indépendants en épidémiologie et en pneumologie, en vue d'évaluer la probabilité d'une relation entre l'apparition de l'HPP et l'exposition à une série de facteurs, en particulier la prise d'anorexigènes. Par ailleurs, le CSP a notamment souligné que des cas d'HPP ont été rapportés en association avec tous les anorexigènes agissant par voie centrale (à l'exception du fenbutrazate et de la propylhexédrine). Il a affirmé qu'«il s'agissait d'un effet de classe». En ce qui concerne plus spécialement la fenfluramine et la dexfenfluramine, il a indiqué que ces substances avaient récemment fait l'objet d'études à long terme et à court terme, ainsi que de rapports et de nombreuses publications. Leur efficacité à long terme aurait été établie. Cette efficacité aurait cependant uniquement été démontrée en ce qui concerne la perte de poids. Le CSP a conclu que, dans ces conditions, le bilan bénéfices/risques présenté par les substances anorexigènes était favorable, sous réserve de modifier le résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne les médicaments en cause.

26 Cette procédure a conduit à l'adoption de la décision du 9 décembre 1996 qui se fonde expressément sur les articles 12 et 14 de la directive 75/319. Conformément à l'avis du CSP du 17 juillet 1996, la Commission enjoint aux États membres

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

«Indications thérapeutiques:

Traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'index de masse corporelle (IMC) est de 30 kg/m^2 ou plus, qui n'ont pas répondu au régime amaigrissant adopté seul.

Remarque: Une étude récente, contrôlée, en double aveugle, sur un an, a démontré que le nombre de patients répondeurs à la fin de l'année de traitement était deux fois plus important dans le groupe recevant dexfenfluramine ou fenfluramine et régime hypocalorique que dans celui [des patients] traités par placebo et régime. Une diminution de 10 % du poids corporel initial a été observée chez respectivement 35 % et 17 % des patients. L'efficacité a été uniquement démontrée sur la perte de poids. Aucune donnée significative concernant la morbidité ou la mortalité n'est encore disponible.

Posologie et méthode d'administration:

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

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

Le traitement ne pourra être prolongé au-delà de trois mois que chez les patients qui présentent, dans les trois mois suivant le début du traitement, une perte de poids égale ou supérieure à 10 % du poids initial. Si la perte de poids n'est pas maintenue sous traitement, ce dernier ne doit pas être poursuivi. Aucune donnée concernant l'efficacité de ces médicaments au-delà d'un an de traitement n'est disponible.

Contre-indications:

— Hypertension artérielle pulmonaire.

— Symptômes et antécédents d'affection cardio-vasculaire ou vasculaire cérébrale.

— Symptômes et antécédents de troubles psychiatriques, y compris l'anorexie mentale et la dépression.

— Propension aux abus médicamenteux, alcoolisme avéré.

— Enfants de moins de 12 ans.

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

Mises en garde et précautions d'emploi particulières:

[...] Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, souvent fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçu des anorexigènes [de ce type]. Une étude épidémiologique a montré que la prise de dexfenfluramine ou de fenfluramine est un facteur de risque impliqué dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire et que la prise d'anorexigènes est fortement liée à un risque accru de survenance de cet effet indésirable. Compte tenu de ce risque rare mais grave, il faut souligner: que l'indication thérapeutique et la durée de traitement doivent être soigneusement respectées; qu'une durée de traitement supérieure à trois mois ainsi qu'un IMC [supérieur ou égal à] 30 kg/m^2 augmentent le risque d'hypertension artérielle pulmonaire; que l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée d'effort doit faire suspecter la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire. Dans ces circonstances, le traitement doit être arrêté immédiatement et le patient orienté en milieu spécialisé pour investigations.»

Enfin, la décision du 9 décembre 1996 mentionnait, parmi les effets indésirables, l'HPP, certains effets sur le système nerveux central (essentiellement dépression, confusion, agitation, troubles du sommeil, étourdissements et vertiges) et des effets cardio-vasculaires (essentiellement tachycardie et syncope).

Décision attaquée

27 Le 22 octobre 1997, à la suite de la notification à l'EMEA, par plusieurs États membres, de leurs décisions de suspendre les AMM des médicaments contenant de la fenfluramine ou de la dexfenfluramine (voir, ci-dessus, point 17), la question a été soumise au CSP au titre de l'article 15 bis de la directive 75/319.

28 Les rapports et le rapport complémentaire (rapport Picon/Abadie et rapport Castot/Costagliola/Fosset-Martinetti/Ropers) ont été déposés respectivement en juin 1998 et en avril 1999. Le 22 avril 1999, le CSP a rendu son avis initial sur l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine, recommandant le retrait des AMM de ces médicaments.

29 Le 11 mai 1999, la requérante a formé un recours administratif devant le CSP contre cet avis, en vertu de l'article 13, paragraphe 4, deuxième phrase, de la directive 75/319. Des rapports ont été déposés par le rapporteur (rapport O'Mahony/Slattery du 19 juillet 1999 et mise à jour du 20 août 1999) et par le corapporteur (rapport Van Bronswijk du 16 juillet 1999), nommés dans le cadre de cette procédure de recours.

30 Dans son avis final du 31 août 1999, concernant les médicaments contenant de la dexfenfluramine ou de la fenfluramine, le CSP a rejeté le recours de la requérante en maintenant sa recommandation de retirer les AMM des médicaments en cause, au motif qu'ils présentaient un bilan bénéfices/risques défavorable.

31 Dans ses conclusions scientifiques annexées à cet avis, ainsi que dans son rapport d'évaluation concernant la dexfenfluramine et la fenfluramine du 31 août 1999, le CSP souligne que les deux principaux problèmes de sécurité examinés concernent l'HPP et les VPC «dans les conditions normales d'utilisation».

32 S'agissant de l'HPP, il se fonde, d'une part, sur les observations issues de la notification spontanée de 105 cas d'HPP, consignés dans des rapports reçus avant le 31 décembre 1998 et, d'autre part, sur l'étude IPPH. Il se réfère au rapport de

cette étude du 7 mars 1995, au rapport final de l'étude IPPH publié dans le *New England Journal of Medecine* du 29 août 1996 (NEJM, vol. 335, n° 9), ainsi qu'aux résultats concernant les seuls dérivés de la fenfluramine rapportés dans la correspondance spécialisée (NEJM du 11 février 1999, vol. 340, n° 6). Après avoir «réévalué l'étude [IPPH] à la lumière des arguments» des titulaires d'AMM concernés, il conclut que «les preuves en faveur d'une relation causale entre la prise d'anorexigènes et la survenue d'une [HPP] restent valides».

33 Pour ce qui est des VPC, le CSP observe que, dans les cas de VPC rapportés dans le cadre de la notification spontanée, les patients avaient généralement suivi un traitement par une association d'anorexigènes pendant une durée moyenne de cinq mois au moment du diagnostic. Les cas rapportés montreraient que les VPC sont potentiellement graves et nécessitent parfois une intervention chirurgicale. On ne disposerait pas de données définitives sur l'évolution clinique (aggravation ou régression) de ces VPC. Quant aux études épidémiologiques, en particulier les études Jick, Weissman et Khan (NEJM du 10 septembre 1998, vol. 339, n° 11), elles montreraient notamment que: 1) les études comparatives les plus convaincantes vont dans le sens d'une association entre la dexfenfluramine et la fenfluramine et l'apparition de VPC; 2) il est vraisemblable que cette association est de nature causale, ce qui est étayé par des effets dépendants de la dose et de la durée du traitement suggérés par quelques études; 3) l'augmentation de la prévalence des VPC — qui reflète le nombre de patients atteints de l'affection et la durée de celle-ci — pourrait être faible lorsque la durée du traitement est courte, par exemple inférieure à trois mois. Ces résultats pourraient expliquer le petit nombre de cas rapportés en Europe; 4) cette association existe dans le cas de la dexfenfluramine ou de la fenfluramine administrées seules. On ne sait pas si une association à d'autres anorexigènes augmente le risque. Certaines données confortent cette hypothèse, mais elles sont d'interprétation difficile compte tenu de la plus longue durée du traitement en cas d'association. Le CSP en conclut que, «[b]ien qu'une relation de causalité n'ait pas été étayée et en dépit des grandes variations dans les fréquences de notifications de [VPC] en association à la dexfenfluramine et la fenfluramine, [...] les données provenant de la notification spontanée et d'un grand nombre d'études épidémiologiques indiquent qu'il existe un risque de [VPC] chez les patients traités par la dexfenfluramine et la fenfluramine».

34 En ce qui concerne l'efficacité, le CSP souligne que: 1) l'effet moyen des substances considérées est modeste, n'excédant jamais une perte de poids de 3 à 4 kg quelle que soit la durée. Cependant, dans l'étude «INDEX» d'une durée d'une année utilisant la dexfenfluramine, le pourcentage de répondeurs, c'est-à-dire de patients perdant au moins 10 % de leur poids initial, était presque le double de celui du groupe sous placebo; 2) le maintien d'une perte de poids à long terme a été montré avec la dexfenfluramine ou la fenfluramine pendant une année de traitement; 3) la perte de poids n'a pas modifié la répartition des graisses, qui est un facteur de risque cardio-vasculaire reconnu; 4) les effets sur des facteurs risques métaboliques n'étaient pas plus importants que ceux liés à la perte de poids et n'ont pas pu être attribués à la dexfenfluramine ou la fenfluramine seule; 5) une reprise de poids a été observée dès l'arrêt du traitement. Le CSP conclut:

«L'objectif du traitement de l'obésité est d'atteindre une perte de poids durable et significative sur le plan clinique, susceptible de diminuer les facteurs de risques cardio-vasculaires et d'autres facteurs de risques connus ainsi que la morbidité et la mortalité qui leur sont associées. Un tel objectif ne peut être atteint que par un traitement à long terme. Cette observation, fondée sur l'accumulation des connaissances scientifiques acquises au cours de ces dernières années, est exprimée dans les recommandations médicales en vigueur. Ainsi, l'efficacité thérapeutique limitée de la dexfenfluramine et de la fenfluramine doit-elle être jugée à la lumière de leurs profils de sécurité.»

35 Mettant en balance, d'une part, cette efficacité thérapeutique «limitée» et, d'autre part, «le risque bien connu d'[HPP] pleinement pris en compte dans la décision [...] du 9 décembre 1996», ainsi que le fait que «les données pharmacoépidémiologiques et les observations issues de la notification spontanée apportent des preuves en faveur d'une association entre la dexfenfluramine ou la fenfluramine et l'apparition de [VPC], principalement d'anomalies de la valve aortique», le CSP considère que le rapport bénéfices/risques de ces substances est défavorable et recommande le retrait des AMM pour tous les médicaments contenant lesdites substances.

36 Le 9 mars 2000, la Commission a arrêté la décision attaquée. À l'article 1er du dispositif de cette décision, la Commission ordonne aux États membres de retirer «les autorisations nationales de mise sur le marché prévues au [...] paragraphe [1] de l'article 3 de la directive 65/65, concernant les médicaments [contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine] énumérés à l'annexe I» de cette décision. Elle motive, à l'article 2 de cette décision, ce retrait en renvoyant aux conclusions scientifiques jointes à l'avis final du CSP du 31 août 1999 concernant ces substances (annexe II). Elle impose, à l'article 3 de ladite décision, aux États membres concernés d'exécuter la décision attaquée dans un délai de 30 jours à compter de sa notification.

Procédure et conclusions des parties

37 Par requête déposée au greffe du Tribunal le 31 mai 2000, la requérante a formé le présent recours.

38 Par décision du 14 mars 2002, le Tribunal a renvoyé l'affaire devant la deuxième chambre élargie, conformément à l'article 51, paragraphe 1, du règlement de procédure du Tribunal.

39 Par ordonnance du 25 avril 2002, le président de la deuxième chambre élargie a ordonné, après avoir entendu l'ensemble des parties, la jonction, aux fins de la procédure orale, de la présente affaire avec les affaires jointes T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00.

40 Sur rapport du juge rapporteur, le Tribunal (deuxième chambre élargie) a ouvert la procédure orale. Dans le cadre des mesures d'organisation de la procédure, les parties ont été invitées à produire certains documents et à répondre à certaines questions écrites du Tribunal. Elles ont déféré à ces demandes.

41 Les parties ont été entendues en leurs plaidoiries et en leurs réponses aux questions du Tribunal lors de l'audience qui s'est déroulée les 7 et 8 mai 2002. Au cours de cette audience, les experts assistant les parties ont également été entendus, notamment à la demande de celles-ci.

42 La requérante conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— annuler la décision attaquée;

— condamner la défenderesse aux dépens.

43 La défenderesse conclut à ce qu'il plaise au Tribunal:

— rejeter le recours;

— condamner la requérante aux dépens.

En droit

44 La requérante invoque, premièrement, la violation de l'article 11 de la directive 65/65; deuxièmement, l'irrégularité formelle de l'avis du CSP; troisièmement, l'erreur manifeste d'appréciation et la violation du principe de bonne administration; quatrièmement, la violation du principe de proportionnalité et, cinquièmement, l'insuffisance de motivation de la décision attaquée.

45 À titre liminaire, il convient de rappeler que, selon une jurisprudence bien établie, l'incompétence de l'institution qui a adopté l'acte attaqué représente un moyen d'annulation d'ordre public qui doit être relevé d'office par le juge communautaire, alors même qu'aucune des parties ne lui a demandé de le faire (voir, en ce sens, arrêts de la Cour du 10 mai 1960, Allemagne/Haute Autorité, 19/58, Rec. p. 469, 488, et du 13 juillet 2000, Salzgitter/Commission, C-210/98 P, Rec. p. I-5843, point 56).

46 En l'espèce, il y a lieu, dès lors, d'examiner d'office la compétence de la Commission pour prendre la décision attaquée.

47 À la lumière de son arrêt du 26 novembre 2002, Artegodan e.a./Commission (T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00, Rec. p. II-4945), le Tribunal estime cependant utile d'apporter d'emblée certaines précisions d'ordre général concernant la mise en œuvre des critères de retrait des AMM de médicaments, énoncés à l'article 11 de la directive 65/65, au regard des moyens invoqués par la requérante pour contester le bien-fondé de la décision attaquée.

Observations générales relatives aux critères de retrait d'AMM de médicaments appliqués en l'espèce

48 La requérante conteste tout d'abord la mise en balance des bénéfices et des risques présentés par les substances considérées lors de l'application en l'espèce des critères de retrait d'AMM énoncés par l'article 11 de la directive 65/65.

49 À cet égard, il suffit de rappeler que, lors de toute évaluation d'un médicament, le degré de nocivité que l'autorité compétente peut considérer comme acceptable dépend concrètement des bénéfices que le médicament est censé apporter, de sorte que les conditions relatives respectivement à l'efficacité et à la sécurité d'un médicament, énoncées à l'article 11 de la directive 65/65, ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque (arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, point 178).

50 Quant aux autres griefs développés par la requérante, ils se rapportent plus spécialement à l'appréciation, dans le cadre de l'application du critère relatif à la sécurité, du risque d'HPP — qui avait déjà été pris en considération dans la décision du 9 décembre 1996 (voir, ci-dessus, points 22 à 26) — et du risque nouveau de VPC, prétendument liés à l'administration des substances considérées. La requérante dénonce en particulier l'incohérence et l'insuffisance de motivation de l'avis final du CSP du 31 août 1999, au regard des études scientifiques prises en considération par ce comité. Ces études ne démontreraient pas l'existence d'un lien de causalité entre la prise des substances considérées et la survenance des affections susmentionnées. De surcroît, certaines d'entre elles ne présenteraient pas des garanties de rigueur scientifique suffisante. En outre, la requérante fait valoir que, en se ralliant à cet avis, dans la décision attaquée, la Commission a commis une erreur manifeste d'appréciation et a méconnu le principe de bonne administration. De plus, en ordonnant le retrait des AMM des médicaments considérés, la Commission aurait enfreint le principe de proportionnalité en raison, premièrement, de l'efficacité et de l'innocuité de ces médicaments et, deuxièmement, de leur retrait du marché à l'initiative de la requérante en attendant les résultats de vérifications complémentaires que celle-ci

entendait effectuer afin de confirmer la sécurité présentée par ces médicaments. Enfin, la décision attaquée serait insuffisamment motivée, dans la mesure où la Commission aurait omis de justifier l'adoption d'une décision divergeant fondamentalement de la décision du 9 décembre 1996.

51 En ce qui concerne les griefs mentionnés au point précédent, il importe de relever dès à présent qu'il ressort clairement des conclusions scientifiques du CSP motivant la décision attaquée (voir, ci-dessus, points 31 à 36), ainsi que des antécédents du litige, que cette décision se fonde sur la mise en évidence, sur la base d'informations scientifiques nouvelles, d'un risque de VPC prétendument associé aux substances considérées. Comme l'a d'ailleurs explicitement confirmé la Commission dans ses mémoires et lors de l'audience, c'est la prise en considération de ce risque nouveau, par rapport aux éléments disponibles lors de l'évaluation des mêmes substances en 1996, qui a conduit le CSP, dans son avis du 31 août 1999, et la Commission, dans la décision attaquée, à revenir sur l'appréciation favorable du bilan bénéfices/risques des substances considérées qu'ils avaient émise en 1996. Sous cet aspect, il est à noter, en effet, que la précision relative à l'efficacité «limitée» des substances considérées, apportée dans les conclusions scientifiques du CSP annexées à la décision attaquée, ne comporte aucune appréciation de l'efficacité de ces substances distincte de celle qui avait été effectuée en 1996, sur la base des mêmes études scientifiques relatives à cette efficacité.

52 Dans ce contexte, il appartiendra, le cas échéant, aux autorités nationales compétentes de procéder à une nouvelle évaluation du bilan bénéfices/risques présenté par les substances considérées, après avoir apprécié en particulier les risques, notamment de VPC, liés à ces substances, à la lumière des données scientifiques les plus récentes qui seront disponibles lors de cet examen. À cet égard, il convient de rappeler que, si elles se trouvent en présence de données nouvelles — par rapport à la dernière évaluation des médicaments considérés, effectuée en l'occurrence lors de l'adoption de la décision du 9 décembre 1996 — qui, sans écarter l'incertitude scientifique, permettent raisonnablement de douter de l'innocuité et/ou de l'efficacité de ces médicaments et conduisent à une appréciation défavorable de leur bilan bénéfices/risques, les autorités compétentes sont tenues, en vertu de l'article 11 de la directive 65/65 interprété en relation

avec le principe de précaution, qui constitue un principe général du droit communautaire, de suspendre ou de retirer l'AMM de ces médicaments (arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, notamment points 172, 184, 192 et 194).

Sur la compétence de la Commission pour prendre la décision attaquée

53 Il y a lieu de vérifier si les AMM nationales des médicaments considérés en l'espèce relevaient — à la suite de leur modification par la décision du 9 décembre 1996, fondée sur l'article 12 de la directive 75/319 (voir, ci-dessus, point 26) — du champ d'application de l'article 15 bis, paragraphe 1, de cette directive, sur lequel se fonde la décision attaquée. Cette question se pose exactement dans les mêmes termes que ceux de la question relative à la compétence de la Commission pour adopter les décisions attaquées dans les affaires connexes T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00, Artegodan e.a./Commission, jointes à la présente affaire aux fins de la procédure orale. En effet, en prescrivant, en l'occurrence, une modification substantielle des données cliniques figurant dans le résumé des caractéristiques du produit des AMM des anorexigènes sérotoninergiques considérés, la Commission a procédé, dans la décision du 9 décembre 1996, à une harmonisation de ces autorisations, dans la mesure où le résumé des caractéristiques du produit, approuvé lors de l'octroi de l'AMM d'un médicament, constitue l'élément essentiel de cette autorisation. De même, les AMM nationales de médicaments contenant les anorexigènes de type amphétaminique considérés dans les affaires ayant donné lieu à l'arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, ont été harmonisées par la décision de la Commission C (96) 3608 final/1, du 9 décembre 1996, fondée sur l'article 12 de la directive 75/319, avant de faire l'objet des décisions litigieuses dans ces affaires, adoptées par la Commission sur la base de l'article 15 bis, paragraphe 1, de cette directive.

54 Dans ce contexte, lors de l'audience, la Commission a été mise en mesure de développer son argumentation concernant l'autorité compétente pour retirer les AMM des médicaments considérés. Par ailleurs, dans les neuf affaires jointes aux fins de la procédure orale, les parties ont été préalablement invitées, par écrit, par

le Tribunal, à prendre position, au cours de l'audience, sur les conséquences, le cas échéant, d'une éventuelle annulation des décisions attaquées pour incompétence de la Commission.

55 La requérante s'est limitée à indiquer, lors de l'audience, que, dans l'hypothèse d'une telle annulation de la décision attaquée, la reprise de la commercialisation des médicaments considérés ne serait pas automatique. Elle serait conditionnée par les résultats de l'étude qu'elle entend entreprendre pour démontrer l'efficacité et la sécurité de ces médicaments, en cas d'annulation de la décision attaquée par le Tribunal.

56 La Commission, pour sa part, estime que l'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319, qui vise explicitement les autorisations octroyées selon les dispositions du chapitre III, couvre également les AMM harmonisées au titre de l'article 12 de ladite directive.

57 Cette thèse doit être écartée, pour les mêmes motifs, auxquels il y a lieu de renvoyer, que ceux qui ont conduit le Tribunal à constater l'incompétence de la Commission pour adopter les décisions attaquées dans l'arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, eu égard à l'identité, sous cet aspect, des questions de droit et de fait soulevées, ainsi qu'il a déjà été souligné (voir, ci-dessus, point 53).

58 En l'espèce, il suffit dès lors de constater, en premier lieu, que, dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, abstraction faite de la décision du 9 décembre 1996, la gestion des AMM, purement nationales, des médicaments en cause relevait du domaine en principe résiduel de la compétence exclusive des États membres concernés (arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, points 114 à 116).

59 En outre, il convient de rappeler qu'il ressort du libellé même de l'article 12 de cette directive que celui-ci instaure, dans le domaine de la compétence des États membres, une procédure purement consultative présentant, en outre, un caractère facultatif, et qui, de surcroît, peut être entamée non seulement par les États membres concernés, mais également par la Commission ou le demandeur ou le titulaire d'une AMM. De plus, dans le système institué par le chapitre III de la directive 75/319, cet article, qui ne s'inscrit pas parmi les dispositions encadrant plus spécialement la procédure de reconnaissance mutuelle, ne saurait être interprété à la lumière de la finalité spécifique assignée à cette procédure, laquelle tend en dernière analyse à l'adoption d'une décision commune par les États membres concernés, le cas échéant, par la voie de la procédure d'arbitrage communautaire instituée par l'article 10 de cette même directive si les États membres ne parviennent pas à un accord dans le délai prescrit (arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, points 132 et 133).

60 En effet, dans l'économie du chapitre III de la directive 75/319, l'article 12 de cette directive a vocation à s'appliquer dans le domaine résiduel de la compétence exclusive des États membres, ou lors de l'octroi de l'AMM initiale d'un médicament par l'État membre de référence. Dans ce cadre juridique, les États membres, qui ont la simple faculté de consulter le CSP, ne sauraient se trouver implicitement dessaisis de leur compétence s'ils font usage de cette faculté ou si la Commission, le demandeur ou le titulaire d'une AMM saisissent le CSP au titre de l'article 12. Dans le domaine de la procédure de reconnaissance mutuelle, un tel dessaisissement conduirait d'ailleurs, dans l'hypothèse d'une consultation du CSP au titre de l'article 12 par l'État membre de référence, à écarter, au profit de l'application immédiate d'une procédure d'arbitrage communautaire, les étapes préalables de la reconnaissance mutuelle et de la concertation entre les États membres concernés en vue de parvenir à un accord — sur la base de l'ensemble des documents et informations visés à l'article 4 de la directive 65/65 —, expressément prévues par les articles 9, paragraphe 4, et 10, paragraphe 2, de la directive 75/319. Dans le domaine de la compétence exclusive des États membres, ce dessaisissement se traduirait également par l'application immédiate d'une procédure d'arbitrage, en ce qui concerne des médicaments qui n'ont jamais fait

l'objet au préalable d'un examen commun par les États membres concernés, analogue à celui caractérisant la procédure de reconnaissance mutuelle (arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, points 129, 130 et 142).

61 Dans ce contexte, en l'absence de disposition explicite, le principe, énoncé à l'article 5, premier alinéa, CE, en vertu duquel la Communauté agit dans les limites des compétences qui lui sont conférées, s'oppose à une interprétation de l'article 12 de la directive 75/319 dans le sens qu'il habilite implicitement la Commission à adopter une décision contraignante, selon la procédure prévue par l'article 14 de cette directive (arrêt Artegodan e.a./Commission, précité, points 136 à 147).

62 En second lieu, il convient de rappeler que le principe de la compétence d'attribution de la Communauté fait également obstacle à une interprétation de l'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319 tendant à ce que, en l'absence de toute disposition prévoyant un tel transfert de compétence, l'harmonisation facultative de certaines AMM, conformément à un avis non liant émis par le CSP au titre de l'article 12 de cette directive, ait pour effet de dessaisir les États membres concernés de leur compétence en ce qui concerne les décisions ultérieures relatives à la modification, à la suspension ou au retrait de ces autorisations. Or, en l'occurrence, l'idée d'une pérennisation d'une telle harmonisation — qui se concrétiserait par la mise en œuvre d'une procédure d'arbitrage communautaire — ne ressort ni des dispositions du chapitre III de la directive susmentionnée ni de l'objectif qu'il poursuit (arrêt Artegodan e.a./ Commission, précité, points 149 à 154).

63 Dans ces conditions, dans le système d'harmonisation instauré au chapitre III de la directive 75/319, fondé précisément sur le principe de la reconnaissance mutuelle assortie de procédures d'arbitrage communautaire, la notion d'AMM octroyée selon les dispositions de ce chapitre, visée à l'article 15 bis, paragraphe 1, couvre uniquement les autorisations octroyées par la voie de la reconnaissance mutuelle ou de l'arbitrage. Cette notion ne peut pas être interprétée dans le sens qu'elle englobe également les autorisations nationales

harmonisées à la suite de la consultation facultative du CSP au titre de l'article 12, lesquelles continuent dès lors de relever du domaine en principe résiduel de la compétence exclusive des États membres concernés (arrêt Artegodan e.a./ Commission, précité, points 149 et 155).

64 Il s'ensuit que, en l'espèce, bien qu'elles aient été harmonisées par la décision du 9 décembre 1996, privée de toute base légale mais devenue définitive, les AMM des médicaments en cause ne relèvent pas du champ d'application de l'article 15 bis, paragraphe 1, de la directive 75/319.

65 La décision attaquée, adoptée sur la base de ce dernier article, est dès lors également dépourvue de base légale.

66 Pour l'ensemble de ces motifs, la décision attaquée doit être annulée, sans qu'il soit nécessaire d'examiner les autres moyens.

Sur les dépens

67 Aux termes de l'article 87, paragraphe 2, du règlement de procédure, toute partie qui succombe est condamnée aux dépens, s'il est conclu en ce sens. La défenderesse ayant succombé en ses conclusions, elle supportera l'ensemble des dépens, conformément aux conclusions de la requérante.

Par ces motifs,

LE TRIBUNAL (deuxième chambre élargie),

déclare et arrête:

1) **La décision de la Commission du 9 mars 2000 [C (2000) 573] est annulée.**

2) **La Commission supportera l'ensemble des dépens.**

Moura Ramos Tiili

Pirrung Mengozzi Meij

Ainsi prononcé en audience publique à Luxembourg, le 28 janvier 2003.

Le greffier

H. Jung

Le président

R. M. Moura Ramos