CONCLUSIONS DE L'AVOCAT GÉNÉRAL M. DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER

présentées le 22 janvier 1998 *

1. Par l'ordonnance qu'elle a rendue le 10 octobre 1996, et qui est parvenue au greffe de la Cour le 22 novembre 1996, la High Court of Justice, Queen's Bench Division (ci-après la « High Court »), a adressé à la Cour diverses questions préjudicielles concernant l'interprétation et la validité de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE [1], dans la version modifiée qui en a été donnée par la directive 87/21/CEE [2].

2. Ces questions ont trait à la procédure abrégée qui peut être utilisée pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques. Cette procédure abrégée consiste à se référer à la documentation que l'entreprise pharmaceutique innovatrice avait fournie pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du médicament original. Concrètement, il s'agit de savoir si l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique doit s'étendre à toutes les indications et tous les dosages et à la posologie autorisés jusqu'à ce jour pour le médicament original ou bien si, au contraire, il est nécessaire d'appliquer également le délai de protection de dix ans du médicament original aux indications et à la posologie de ce médicament qui auraient été autorisées ultérieurement.

La réglementation communautaire

3. Les médicaments [3] à usage humain ayant de grandes répercussions sur la santé publique, il est nécessaire que les autorités contrôlent strictement leur commercialisation. Afin de réduire progressivement les obstacles à la libre circulation des médicaments dans la Communauté, obstacles qui résultent des divergences entre les régimes nationaux de contrôle, les institutions communautaires ont adopté de nombreuses règles permettant d'harmoniser les contrôles de la commercialisation des médicaments.

* Langue originale: l'espagnol.

1 — Directive du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO L 22, p. 369).

2 — Directive du Conseil, du 22 décembre 1986, modifiant la directive 65/65 (JO 1987, L 15, p. 36).

3 — J'utiliserai sans distinction les termes « médicament » et « spécialité pharmaceutique » bien que la notion de médicament soit plus large que celle de spécialité pharmaceutique. Le premier englobe non seulement les médicaments fabriqués industriellement et, en particulier, les médicaments génériques (c'est-à-dire les médicaments comparables à des produits existants qui ne sont plus protégés par des brevets), mais également les spécialités pharmaceutiques (c'est-à-dire les médicaments préparés et commercialisés sous une dénomination spéciale et dans un conditionnement particulier). A partir de la directive 89/341/CEE du Conseil, du 3 mai 1989, modifiant les directives 65/65, 75/318/CEE (JO L 142, p. 11), le terme médicament a remplacé les termes spécialité pharmaceutique dans l'ensemble de la réglementation communautaire relative aux médicaments à usage humain.

4. Le principal mécanisme qui a été institué en vue de contrôler l'adéquation d'un médicament aux exigences de la protection de la santé publique est l'autorisation de mise sur le marché. Deux types d'autorisations de mise sur le marché coexistent actuellement, à savoir les autorisations communautaires et les autorisations nationales.

Les règles permettant d'obtenir des autorisations communautaires de mise sur le marché valides sur l'ensemble du territoire de tous les États membres sont entrées en vigueur le 1er janvier 1995. Les autorisations de ce type peuvent être obtenues au terme d'une procédure centralisée dont les règles ont été énoncées par le règlement (CEE) n° 2309/93 [4]. Ce règlement a créé une autorisation communautaire de mise sur le marché que la Commission pourra délivrer à l'intervention de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, qui a été instituée elle aussi par ce règlement.

Le champ d'application des autorisations communautaires de mise sur le marché est limité puisque ces autorisations ne sont obligatoires que pour les médicaments technologiquement avancés et sont facultatives pour les médicaments qui contiennent des principes actifs nouveaux.

5. La plupart des médicaments sont commercialisés sur la base d'une autorisation nationale de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un État membre et valide sur le territoire de celui-ci [5]. L'harmonisation des règles nationales d'octroi des autorisations de mise sur le marché des médicaments a été entamée avec la directive 65/65, qui, avec les différentes modifications dont elle a fait l'objet, continue d'être la pierre d'angle de la réglementation communautaire en matière de médicaments.

L'article 3 de la directive 65/65 dispose qu'aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre conformément aux règles de cette directive.

L'article 4, qui énonce les renseignements et les documents qui sont nécessaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, a été modifié par la directive 75/318/CEE [6] et par la directive 75/319/CEE [7]. Conformément à cette disposition, celui qui demande une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharma-

4 — Règlement 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).

5 — La reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché a été organisée par la directive 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, modifiant les directives 65/65, 75/318 et 75/319/CEE (JO L 214, p. 22).

6 — Directive du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 1).

7 — Deuxième directive du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO L 147, p. 13).

ceutique à usage humain pourra recourir à deux types de procédures, à savoir la procédure normale et la procédure abrégée. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché conformément à la procédure normale, le demandeur devra présenter les résultats de toute une série d'essais et de tests pharmacologiques, toxicologiques et cliniques alors que, s'il suit la procédure abrégée, il sera dispensé de le faire lorsqu'il remplira certaines conditions. La procédure abrégée permet au deuxième demandeur d'une autorisation de mise sur le marché de faire l'économie du temps et des coûts nécessaires pour rassembler les données cliniques et précliniques détaillées.

6. La directive 87/21 a modifié l'article 4 de la directive 65/65 pour ce qui concerne l'utilisation de la procédure abrégée. Conformément au deuxième considérant de la directive 87/21, l'objet de cette modification est de mieux préciser les cas où les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'autorisation d'une spécialité pharmaceutique essentiellement comparable à un produit autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les firmes innovatrices. Dans le quatrième considérant, on peut lire que des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse. Conformément à ces objectifs, le texte de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65 est désormais le suivant:

« En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché 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.

A cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants:

...

8. Résultat des essais:

— physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,

— pharmacologiques et toxicologiques,

— cliniques.

Toutefois, et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale:

a) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer:

i) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à un produit autorisé dans le pays concerné par la demande et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours, en vue de l'examen de la présente demande, à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale;

ii) soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, présentée conformément à l'article 1er paragraphe 2 de la directive 75/318/CEE, que le ou les composants de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité;

iii) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à la directive 87/22/CEE... ou d'un médicament au sens de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci; de plus, un État membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les États membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans mentionnée ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original.

Cependant, dans le cas où la spécialité pharmaceutique est destinée à un usage thérapeutique différent ou doit être administrée par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis. »

7. Cette disposition, qui a été introduite par la directive 87/21, est entrée en vigueur le

1er juillet 1987. Depuis cette date, les entreprises pharmaceutiques peuvent utiliser la procédure abrégée pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans les trois hypothèses visées à l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a). La première hypothèse suppose que l'entreprise qui produit le médicament essentiellement comparable à un produit autorisé dans le pays concerné obtienne le consentement de l'entreprise qui a inventé le médicament original et qui est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de celui-ci, consentement qu'elle n'obtiendra qu'au prix de nombreuses difficultés. La deuxième hypothèse permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché grâce à une référence détaillée à la littérature scientifique publiée. Cette possibilité ayant été utilisée de manière abusive par les autorités nationales [8], la directive 87/21 vise à rétablir son caractère exceptionnel.

La troisième hypothèse, qui est au centre de la controverse qui a donné lieu à la présente affaire, permet qu'à l'expiration d'une période de six ou dix ans, selon le cas, une entreprise utilise la procédure abrégée pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique essentiellement comparable à un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché avait été délivrée à l'entreprise innovatrice qui l'avait mis au point. Il s'agit indubitablement d'une disposition de grande importance puisqu'elle constitue la voie fondamentale pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques grâce à la procédure abrégée, qui présente de substantiels avantages.

8 — Voir l'arrêt du 5 octobre 1995, Scotia Pharmaceuticals (C-440/93, Rec. p. I-2851).

8. Afin de protéger la propriété industrielle et commerciale des entreprises innovatrices, l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 ne permet pas de recourir à la procédure abrégée, et d'utiliser la documentation fournie par l'entreprise innovatrice, pendant une période de six ou de dix ans, le choix de l'une ou l'autre durée étant laissé à l'appréciation de chaque État membre. Le Royaume-Uni a imposé le délai de dix ans à partir de la première autorisation de mise sur le marché du médicament original dans un État membre de la Communauté.

Les antécédents du litige

9. La présente affaire a pour origine trois litiges connexes qui sont pendants devant la High Court. Ces litiges portent sur trois produits pharmaceutiques différents, à savoir le captopril, l'aciclovir et la ranitidine. A partir de maintenant, je me référerai à ces litiges en les désignant respectivement par « procédure captopril », « procédure aciclovir » et « procédure ranitidine ».

10. La partie défenderesse est identique dans les trois procédures. Il s'agit de la Licensing Authority, qui est l'organisme, institué par le Medicines Act 1968 (loi sur les médicaments de 1968), qui prend les décisions relatives aux autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques au Royaume-Uni. A l'exception des autorisations de mise sur le marché qui sont octroyées pour l'ensemble

du territoire communautaire, et auxquelles les procédures en cause sont étrangères, la Licensing Authority doit délivrer une autorisation de mise sur le marché pour qu'un médicament puisse être vendu au Royaume-Uni. La Medicine Control Agency (ci-après la « MCA ») est l'organe exécutif chargé de traiter les demandes d'autorisation de mise sur le marché au nom de la Licensing Authority.

11. Les parties demanderesses dans les trois procédures sont soit des entreprises pharmaceutiques spécialisées dans la commercialisation de médicaments génériques, soit des sociétés pharmaceutiques dont l'activité consiste à vendre des spécialités pharmaceutiques non génériques, protégées par une marque commerciale, qui sont mises au point au prix d'investissements considérables dans la recherche et le développement.

12. Les trois procédures ont un objet similaire. La contestation porte sur l'extension de l'autorisation de mise sur le marché, demandée par les entreprises qui fabriquent les produits génériques, par le biais de la procédure abrégée prévue par l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65.

J'examinerai en détail, à présent, l'objet de chacune des trois procédures tel qu'il a été décrit par la High Court dans l'annexe à son ordonnance de renvoi.

La procédure captopril

13. Le captopril est un médicament mis au point au cours des années septante par la firme Bristol-Myers Squibb (ci-après « BMS »), qui est un gros fabricant de produits pharmaceutiques spécialisé dans la recherche. Le captopril est un composé qui fait partie de la classe thérapeutique des médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs ACE). Grâce à diverses propriétés (principalement la vasodilatation), ce type de composé a un effet bénéfique dans le traitement des insuffisances du système cardio-vasculaire notamment. Le captopril a été le premier des composés de cette classe à être présent dans un médicament et à recevoir une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté.

14. Le 27 mars 1981, Squibb & Sons Limited (ci-après « Squibb »), qui est une filiale britannique de BMS, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique commercialisée sous la marque « Capoten » au Royaume-Uni, spécialité dont le principe actif était le captopril. Ce médicament était, à l'origine, indiqué pour le traitement de l'hypertension grave lorsque les traitements thérapeutiques usuels, à base de diurétiques, s'avéraient inefficaces. Le produit a été commercialisé sous la forme de comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg. Après 1981, BMS a continué ses recherches sur le captopril et étudié d'autres dosages et d'autres applications que l'hypertension grave. A la suite des résultats obtenus, la MCA a approuvé diverses modifications de

l'autorisation de mise sur le marché du Capoten au Royaume-Uni [9].

15. La République française a été le premier État membre à autoriser le captopril pour le traitement de l'infarctus du post-myocarde le 1er juin 1993. Le Royaume-Uni a été le premier État membre à l'autoriser pour le traitement de la néphropathie diabétique le 5 mai 1994. La demande d'autorisation de chacune de ces deux nouvelles indications, l'infarctus du post-myocarde et la néphropathie diabétique, était étayée par les résultats d'importants travaux de recherche clinique sur des milliers de patients, travaux effectués ou financés par BMS. Dans les deux cas, les coûts engendrés par les recherches et l'obtention des autorisations se sont élevés à plusieurs dizaines de millions de dollars des États-Unis. Toutes les autres modifications susmentionnées ont fait l'objet d'autorisations dans d'autres États membres depuis au moins dix ans. Ce sont uniquement les deux dernières modifications des indications du médicament et le statut des données y afférentes qui sont en cause dans la procédure captopril.

16. Le 20 janvier 1993, Generics (UK) Limited [10] (ci-après « Generics ») a demandé une autorisation de mise sur le marché du captopril en comprimés de 12,5 mg, 25 mg et 50 mg. Elle a introduit sa demande conformément à l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65.

La MCA a répondu à Generics qu'elle ne pouvait pas se prononcer sur sa demande avant d'avoir réexaminé la règle dont elle se prévalait et qu'elle ne pouvait adopter une décision avant d'en avoir dégagé l'interprétation correcte. Generics a alors engagé un recours, qui s'est clôturé par un compromis que les parties ont conclu le 18 juillet 1995, sans préjudice du droit de Generics de former un recours ultérieur. La MCA s'est ainsi déclarée disposée à accorder à Generics les autorisations de mise sur le marché des comprimés de captopril de 12,5 mg, 25 mg et 50 mg pour les indications autorisées depuis dix ans au moins dans une quelconque partie du territoire de la Communauté. Elle a cependant refusé d'accorder les autorisations de mise sur le marché pour toutes les autres indications de captopril qui n'y étaient pas autorisées depuis dix ans au moins, à savoir le traitement de l'infarctus du post-myocarde et la néphropathie diabétique.

17. Le 29 septembre 1995, Generics a engagé un deuxième recours contre la décision dans la mesure où la MCA lui avait refusé les autorisations de mise sur le marché pour les

9 — Ces modifications furent les suivantes:
- Nouvelle indication pour le traitement des insuffisances cardiaques congestives réfractaires (06.10.81)
- Introduction d'un nouveau comprimé de 12,5 mg (12.01.83)
- Nouvelle indication ajoutée pour le traitement de l'hypertension légère à modérée comme complément à une thérapie de thiazide pour les patients à l'égard desquels le traitement au thiazide seul s'avère insuffisant (23.10.85)
- Indication modifiée pour permettre le traitement de toutes les déficiences cardiaques congestives (13.06.89)
- Indication modifiée pour permettre le premier traitement de l'hypertension faible à modérée (01.06.90)
- Nouvelle indication ajoutée relative au traitement de l'infarctus du post-myocarde (23.12.93)
- Nouvelle indication ajoutée relative au traitement de la néphropathie diabétique (05.05.94).

10 — Il s'agit de la filiale britannique du groupe de sociétés pharmaceutiques Generics. Ce groupe a des filiales dans la plupart des États membres de l'Union européenne et est détenu à 63,25 % par Merck Generics BV, société holding de droit néerlandais. Generics exerce des activités au Royaume-Uni en tant que fabricant et distributeur de médicaments « génériques », c'est-à-dire de médicaments vendus sous leur dénomination chimique, contrairement aux médicaments non génériques, qui sont commercialisés sous une dénomination de fantaisie.

indications qui n'avaient pas été approuvées sur le territoire de la Communauté au cours des dix années antérieures.

18. Le 23 octobre 1995, Generics a reçu de la MCA une lettre, datée du 20 octobre 1995, dans laquelle celle-ci lui exposait l'interprétation qu'elle faisait de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 [11].

19. La MCA a informé ultérieurement Generics que, conformément à l'annexe II du règlement (CE) n° 541/95 [12], certaines des indications du captopril qui avaient été ajoutées au cours des dix années antérieures nécessitaient l'octroi d'une nouvelle autorisation et que, par conséquent, la protection leur serait accordée. Tel était le cas de l'indication supplémentaire de « néphropathie diabétique ». Néanmoins, la MCA a accordé à Generics le bénéfice de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), ii), de la directive 65/65 relativement à l'indication « infarctus du post-myocarde » (bien que cette indication eût elle aussi été ajoutée au cours des dix dernières années) parce qu'elle ne figurait pas parmi les changements nécessitant une nouvelle demande qui sont énoncés à l'annexe II du règlement n° 541/95.

La procédure aciclovir

20. La société The Wellcome Foundation Limited (ci-après « Wellcome ») [13] est titulaire de toutes les autorisations de mise sur le marché nécessaires au Royaume-Uni pour commercialiser le médicament antiviral aciclovir, qui est également vendu sous la dénomination commerciale « Zovirax ». Ces autorisations lui ont été octroyées par la MCA entre 1981 et 1994.

21. Tout au long de cette période, Wellcome a réuni et transmis de nouvelles données afin d'obtenir une extension des indications thérapeutiques permises pour les différentes formes et voies d'administration de son produit. Les dépenses qu'elle a exposées pour la recherche et le développement du seul aciclovir se sont élevées à plusieurs

11 — Le texte de cette lettre est le suivant:
« Comme vous le savez, l'interprétation de l'article 4, point 8, sous a), sous iii), de la directive 65/65/CEE, a suscité un important débat relatif à l'exclusivité des données fournies au sujet des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques d'origine.
Après un examen approfondi, la MCA a conclu que l'annexe II du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché, permet d'établir clairement dans quelles circonstances les données transmises à l'appui d'une modification à des autorisations existantes peuvent bénéficier de l'exclusivité.
Il a été décidé que, lorsque le responsable d'origine a ajouté une nouvelle indication (au cours des dix dernières années) ne nécessitant pas l'introduction d'une nouvelle demande, au titre de l'annexe II du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission, et que cette modification a fait l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou a été reprise dans l'autorisation de mise sur le marché d'origine, la protection de dix ans des nouvelles données soumises à l'appui de la modification s'appliquerait. Les deuxièmes demandeurs peuvent, par conséquent, se référer aux données d'origine en se fondant sur l'article 4, point 8, sous a), sous iii), pour les modifications qui ne remplissent pas les critères fixés à l'annexe II du règlement (CE) n° 541/95... ».

12 — Règlement de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre (JO L 55, p. 7).

13 — Wellcome est une importante entreprise de recherche pharmaceutique basée au Royaume-Uni. Elle est actuellement une filiale de Glaxo Wellcome plc, qui a vu le jour en 1995 lorsque Glaxo plc (précédemment Glaxo Holdings plc) a acquis Wellcome plc. Glaxo Wellcome plc est la principale société pharmaceutique dans le monde. Elle détient la plus grande part du marché mondial des médicaments délivrés sur prescription et a un des plus importants programmes de recherche et de développement pour les médicaments.

millions de UKL par an. On est passé de 4 millions de UKL en 1982/1983 à 8 millions de UKL en 1991/1992. Dans l'intervalle, Wellcome est parvenue à étendre significativement les indications et les dosages de l'aciclovir [14].

14 — L'extension des indications thérapeutiques et des dosages autorisés pendant ces années peut être résumée en deux tableaux, l'un pour les comprimés d'aciclovir et l'autre pour les injections intraveineuses:

Autorisations de comprimés aciclovir				
Date de l'autorisation ou de la modification au Royaume-Uni	*Date de la première autorisation ou modification communautaire*	*Pays de la première autorisation ou modification communautaire*	*Produit*	*Indication au Royaume-Uni/ Nature de la modification (+)*
27.01.83	27.01.83	Royaume-Uni	Zovirax comprimés 200 mg	Traitement des infections de la peau et des muqueuses dues à l'herpès simplex, dont les formes primaires et récurrentes de l'herpès génital
19.03.84	19.03.84	Royaume-Uni	Zovirax comprimés 200 mg	+ Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés
08.10.86	26.06.86	Irlande	Zovirax comprimés 200 mg	+ Traitement des infections dues à l'herpès zoster (zona) + Suppression (prévention des récurrences) des infections récidivantes dues à l'herpès simplex chez des patients immunocompétents
12.11.86	26.09.86	Irlande	Zovirax comprimés 400 mg	1. Traitement des infections de la peau et des muqueuses dues à l'herpès simplex, dont les formes primaires et récurrentes de l'herpès génital 2. Suppression (prévention des récurrences) des infections récidivantes dues à l'herpès simplex chez des patients immunocompétents 3. Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés 4. Traitement des infections dues à l'herpès zoster (zona)
13.09.88	11.07.88	Pays-Bas	Zovirax comprimés 800 mg	Traitement des infections dues à l'herpès zoster (zona)
19.07.93	06.11.91	Espagne	Zovirax comprimés 200 mg Zovirax comprimés 400 mg	Traitement des infections à varicella (varicelle)
26.07.94	06.11.91	Espagne	Zovirax comprimés 800 mg	Traitement des infections à varicella (varicelle)
06.04.82	06.04.82	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg	Traitement des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés par administration intraveineuse
09.11.83	09.11.83	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg	+ Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients sévèrement immunodéprimés + Traitement des formes primaires de l'herpès génital, des infections récurrentes de varicella zoster (zona) chez les patients avec une immunité normale; formes primaires et récurrentes de varicella zoster chez les patients immunodéprimés
09.04.86	09.04.86	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg	+ Traitement de l'encéphalite herpétique
24.11.89	24.11.89	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg Zovirax IV 500 mg	+ Présentation 500 mg
04.08.92	16.10.87	France	Zovirax IV 250 mg Zovirax IV 500 mg	+ Traitement des infections dues à l'herpès simplex chez les nouveaux-nés et les enfants jusqu'à 3 mois.

22. Le nombre d'essais et d'expériences requis pour une nouvelle indication, voie d'administration ou forme de dosage n'est pas nécessairement proportionnel à l'importance de la modification apparente intervenue. Par exemple, pour étendre les indications relatives aux comprimés d'aciclovir de 200 et 400 mg (et par la suite également aux comprimés de 800 mg) de sorte que ceux-ci puissent être utilisés pour le traitement de la varicelle, Wellcome a transmis notamment les résultats de cinq expériences cliniques effectuées auprès de 1 241 patients pour un coût direct de 240 000 UKL. Le montant total des dépenses en matière de recherche et de développement exposé en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour cette nouvelle indication a été évalué par Wellcome à plus de 6 millions de UKL.

23. A la suite de leur publication dans *The London Gazette* du 31 mai 1996, Wellcome a eu connaissance des détails de cinq autorisations de mise sur le marché que la MCA avait accordées, le 29 février 1996, à la société A/S Gea Farmaceutisk Fabrik (ci-après « Gea ») pour différentes indications et formes de dosage des comprimés et des injections intraveineuses d'aciclovir. Ces autorisations avaient trait aux comprimés d'aciclovir de 200 mg, 400 mg et 800 mg et aux injections intraveineuses d'aciclovir de 250 mg et 500 mg. Chaque autorisation de mise sur le marché comportait toutes les indications thérapeutiques pertinentes pour lesquelles Wellcome avait obtenu une autorisation au Royaume-Uni à cette date.

24. Le 26 juillet 1996, Wellcome a formé un recours contre la décision de la MCA d'accorder à de deuxièmes demandeurs, sans son consentement préalable, en application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65, des autorisations de mise sur le marché pour des indications thérapeutiques, des voies d'administration et des doses des comprimés et injections intraveineuses d'aciclovir qui avaient été approuvées dans la Communauté à l'occasion d'autorisations de mise sur le marché antérieures, octroyées depuis moins de dix ans sur la base des données transmises au nom de Wellcome.

La procédure ranitidine

25. Entre 1981 et 1995, la MCA a octroyé à Glaxo Operations UK Limited, à Glaxo Wellcome UK Limited (qui s'appelait auparavant Glaxo Pharmaceuticals UK Limited), à Glaxo Research and Development Limited (auparavant Glaxo Group Research Limited) et à Glaxo Group Limited (ci-après « Glaxo »), qui sont toutes des filiales de Glaxo Wellcome plc, différentes autorisations de mise sur le marché pour la ranitidine, qui est une substance antiulcéreuse également commercialisée sous la marque « Zantac ».

26. Au cours de cette période, Glaxo a transmis de nouvelles données en vue

d'obtenir l'extension des indications cliniques initiales, des doses et posologies recommandées [15]. Les dépenses que Glaxo a exposées en matière de recherche et de développement pour la seule ranitidine se sont élevées à plusieurs millions de UKL par an. Par exemple, pour étendre les indications des comprimés de ranitidine au traitement des ulcères duodénaux, elle a dû rassembler les résultats d'expériences cliniques effectuées sur 2 200 patients pour un coût total direct estimé à 1 326 000 UKL.

27. Le 31 juillet 1992, Generics a demandé une autorisation de mise sur le marché des comprimés de ranitidine de 150 mg et 300 mg au titre de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65. La MCA a interrompu le traitement de cette demande de Generics et l'a informée qu'elle n'était pas en mesure de se prononcer sur celle-ci avant d'avoir réexaminé l'interprétation correcte de la disposition invoquée.

28. Generics a introduit un recours (le même que celui qu'elle avait introduit pour le captopril), recours qui s'est terminé par un compromis comparable à celui que la MCA lui avait déjà accordé pour le captopril.

Dans une lettre datée du 7 avril 1995, la partie défenderesse a énoncé les indications de la ranitidine pour lesquelles elle allait accorder des autorisations de mise sur le marché à Generics:

« Le traitement des ulcères duodénaux, des ulcères gastriques bénins, des ulcères post-

15 — Les autorisations pertinentes antérieures accordées à Glaxo pour la mise sur le marché de la ranitidine au Royaume-Uni sont les suivantes:

Date de l'autorisation ou de la modification des comprimés de Zantac au Royaume-Uni	*Date de la première autorisation ou modification communautaire*	*Pays de la première autorisation ou modification communautaire*	*Nature générale de l'autorisation ou modification au Royaume-Uni*
10.06.87	10.06.87	Royaume-Uni	Traitement des dyspepsies épisodiques chroniques
30.10.87	30.10.87	Royaume-Uni	300 mg/jour pour la maîtrise du reflux oesophagien
23.05.89	23.05.89	Royaume-Uni	Traitement des ulcères duodénaux et gastriques bénins associés à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
12.02.90	28.07.89	Italie	300 mg/2 jours pour les ulcères duodénaux
12.02.90	12.02.90	Royaume-Uni	300 mg/4 jours pour le traitement de l'oesophagite grave
19.07.91	08.05.91	Danemark	Prévention des ulcères duodénaux associés à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
05.03.92	05.03.92	Royaume-Uni	150 mg/4 jours pour les oesophagites modérées/graves
05.03.92	05.03.92	Royaume-Uni	Augmentation de la dose pédiatrique pour les ulcères peptiques
08.09.93	12.11.92	Italie	Maîtrise à long terme des œsophagites guéries
25.10.94	25.10.94	Royaume-Uni	Traitement des ulcères duodénaux associés à l'héliobacter pylori
06.11.95	10.02.94	Espagne	Traitement symptomatique des troubles de reflux gastro-oesophagiens (GORD).

opératoires, des reflux oesophagiens, du syndrome de Zollinger-Ellison et des conditions suivantes lorsque la réduction de la sécrétion gastrique et de la teneur en acide est souhaitée: la prophylaxie des hémorragies gastro-intestinales dues à des ulcères de stress chez des patients gravement malades, la prophylaxie des hémorragies récidivantes chez des patients souffrant d'ulcères peptiques avec des épisodes hémorragiques et avant des anesthésies générales chez des patients présentant un risque d'aspiration d'acides (syndrome de Mendelson), particulièrement les patients obstétriques pendant le travail. »

Ces indications correspondent à celles qui se trouvaient dans la notice d'information de la ranitidine au Royaume-Uni à partir des années 1984/1985 jusqu'aux années 1988/1989.

29. Le 29 septembre 1995, Generics a formé un deuxième recours contre la décision (le même que celui qu'elle avait formé pour le captopril) dans la mesure où la MCA lui avait refusé les autorisations de mise sur le marché pour les indications qui n'avaient pas été approuvées dans la Communauté depuis au moins dix ans.

La MCA a confirmé à Generics que la position qu'elle avait exprimée dans sa lettre du 20 octobre 1995 devait être interprétée en ce sens que, désormais, toutes les demandes qu'elle introduirait pour de nouvelles indications de la ranitidine pourraient être examinées sur la base de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65. En conséquence, Generics a modifié la requête par laquelle elle avait introduit son recours en en éliminant toutes les références à la ranitidine.

30. Le 16 août 1996, Glaxo a formé un recours judiciaire contre la décision par laquelle la MCA avait accordé à de deuxièmes demandeurs, sans son consentement, en application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive, des autorisations de mise sur le marché pour des indications cliniques, des doses et des posologies recommandées des comprimés de ranitidine qui avaient été approuvées dans la Communauté à l'occasion d'autorisations de mise sur le marché antérieures, octroyées depuis moins de dix ans sur la base de données transmises au nom de Glaxo.

31. La High Court a jugé que, pour pouvoir résoudre les trois litiges dont elle a été saisie à propos du captopril, de l'aciclovir et de la ranitidine, il était nécessaire de saisir la Cour des cinq questions préjudicielles suivantes:

« 1) a) Qu'entend-on par 'essentiellement similaire', aux fins de l'article 4, point 8, sous a), sous iii), de la directive n° 65/65/CEE du Conseil (telle que modifiée)? En particulier, lorsque l'on tente d'établir à cet effet qu'un médicament (le produit B) est essen-

tiellement similaire à un médicament autorisé dans la Communauté depuis 6/10 ans selon les dispositions communautaires en vigueur (le produit A), quelle est la caractéristique physique ou autre ou propriété du médicament en cause déterminante à cet égard?

b) L'autorité compétente d'un État membre dispose-t-elle d'une marge d'appréciation pour fixer les critères en vertu desquels il faut se prononcer sur la question de savoir si le produit B est essentiellement similaire au produit A, et, dans l'affirmative, quelle est cette marge?

2) Le produit B peut-il être autorisé sur la base de l'article 4, point 8, sous a), sous iii), de la directive 65/65/CEE (telle que modifiée) pour:

a) toutes les indications pour lesquelles le produit A est actuellement autorisé dans l'État membre concerné à la date de la demande présentée pour le produit B; ou

b) seulement les indications pour lesquelles le produit A a été autorisé dans la Communauté selon les dispositions communautaires en vigueur depuis 6/10 ans; ou

c) seulement:

1) les indications pour lesquelles le produit A a été autorisé dans la Communauté selon les dispositions communautaires en vigueur depuis 6/10 ans; et

2) les indications pour lesquelles le produit A a été autorisé depuis une période plus courte, et qui ne nécessitaient pas une nouvelle demande d'autorisation au titre des dispositions de l'annexe II du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission ou qui (le cas échéant) n'auraient pas nécessité une telle demande si le règlement précité avait été en vigueur au moment où l'indication en cause a été ajoutée à la suite de la modification d'une autorisation existante; ou

d) d'autres catégories d'indications, et, dans l'affirmative, lesquelles?

3) Le produit B peut-il être autorisé sur la base de l'article 4, point 8, sous a), sous iii), de la directive 65/65/CEE (telle que modifiée) pour:

a) toutes les formes de dosages et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A est actuellement

autorisé dans l'État membre concerné à la date de la demande présentée pour le produit B; ou

b) seulement les formes de dosages et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A a été autorisé dans la Communauté selon les dispositions communautaires en vigueur depuis 6/10 ans; ou

c) seulement:

1) les formes de dosages et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A a été autorisé dans la Communauté selon les dispositions communautaires en vigueur depuis 6/10 ans; et

2) les formes de dosages et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A a été autorisé depuis une période plus courte, et qui ne nécessitaient pas une nouvelle demande d'autorisation au titre des dispositions de l'annexe II du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission ou qui (le cas échéant) n'auraient pas nécessité une telle demande si le règlement précité avait été en vigueur au moment où la forme de dosage et/ou la dose et/ou la posologie en cause a été ajoutée à la suite de la modification d'une autorisation existante; ou

d) d'autres catégories de formes de dosage et/ou de doses et/ou de posologies, et, dans l'affirmative, lesquelles?

4) Les réponses aux questions 2 et/ou 3 sont-elles différentes si les demandes originales ou abrégées d'autorisation de mise sur le marché ont été introduites avant le 16 mars 1995, date d'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission?

5) A la lumière des réponses apportées aux questions 1-4 plus haut, l'article 4, point 8, sous a), sous iii), est-il invalide au motif qu'il serait contraire aux principes de protection des innovations et/ou de non-discrimination et/ou de proportionnalité et/ou de respect du droit de propriété? »

La première question

32. La première question préjudicielle de la High Court vise à ce que la Cour lui précise les critères permettant de déterminer quand des médicaments sont « essentiellement similaires » aux fins de l'application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 et à ce qu'elle lui dise également si les autorités nationales compétentes pour l'octroi des autorisations de mise sur le marché disposent d'une marge d'appréciation pour fixer ces critères.

33. Glaxo et Wellcome font valoir qu'un médicament est essentiellement comparable à un autre déjà autorisé dans la Communauté depuis au moins dix ans uniquement si toutes les caractéristiques des deux produits, y compris leurs indications thérapeutiques et leur posologie, sont soit identiques, soit si étroitement similaires que les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques peuvent s'appliquer également à l'un et à l'autre. Squibb, quant à elle, estime que deux médicaments sont essentiellement similaires lorsqu'ils présentent des caractéristiques, au sens de l'article 4 bis de la directive 65/65, qui permettent à l'autorité nationale compétente d'accorder l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament générique par extrapolation directe des données qui avaient été fournies pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original.

34. Generics, la Commission et les gouvernements français, danois et du Royaume-Uni considèrent que deux médicaments sont essentiellement similaires lorsqu'ils ont la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, lorsque leur forme pharmaceutique est identique et, le cas échéant, lorsque leur bioéquivalence a été démontrée par les études appropriées de biodisponibilité.

35. Cette dernière interprétation de l'expression « essentiellement similaires » est celle que je considère comme la bonne. Les raisons de mon choix sont les suivantes.

36. La directive 65/65 ne définit pas la notion de médicaments essentiellement similaires. Néanmoins, pour interpréter cette notion, on consultera utilement le procès-verbal de la réunion du Conseil de décembre 1986 au cours de laquelle la directive 87/21 a été adoptée. Ce procès-verbal contient la définition suivante des termes « essentiellement similaires »:

« la même composition qualitative et quantitative en termes de principes actifs, la même forme pharmaceutique et, le cas échéant, la bioéquivalence par rapport au premier produit, établie par des études de biodisponibilité appropriées ».

37. Je considère que le procès-verbal de la réunion du Conseil contient une énumération adéquate des critères qui permettent de déterminer si deux médicaments sont essentiellement similaires. Ces critères sont les suivants:

— La composition qualitative et quantitative en termes de principes actifs. Cette composition est clairement décrite dans l'annexe de la directive 75/318 telle qu'elle a été modifiée par la directive 91/507/CEE [16]. La similitude essentielle entre deux médicaments dépend uniquement de leurs principes actifs, les constituants de l'excipient et ceux de la couverture extérieure des médicaments n'entrant pas en ligne de compte.

— La forme pharmaceutique, qui est définie dans le glossaire standard élaboré par le Conseil de l'Europe sous les auspices de la Pharmacopée européenne de la manière suivante: « The *farmaceutical form* is the combination of the form in which a pharmaceutical product is presented by the manufacturer (*form of presentation*) and the form in which it is administered including the physical form (*form of administration*) » [17]. Deux médicaments sont essentiellement similaires lorsqu'ils ont la même forme de présentation (capsule, gouttes orales en solution, solution à injecter, etc.) et la même forme d'administration (voie orale, voie rectale, voie nasale, voie cutanée, etc.).

— La bioéquivalence entre les deux médicaments, démontrée le cas échéant par les études de biodisponibilité appropriées [18]. Dans la section E de la quatrième partie de l'annexe de la directive 75/318, telle qu'elle a été modifiée par la directive 91/507, on peut lire qu'il faudra évaluer la biodisponibilité lorsque cela sera nécessaire pour démontrer la bioéquivalence des médicaments visés à l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), i), ii) et iii), de la directive 65/65. La preuve de la bioéquivalence est généralement la meilleure manière d'établir l'équivalence thérapeutique entre deux médicaments qui présentent les mêmes principes actifs et la même forme pharmaceutique puisque les excipients et la méthode d'élaboration peuvent avoir une incidence sur leurs effets thérapeutiques.

38. Ces trois critères sont ceux qu'il faut utiliser pour vérifier si un médicament est essentiellement comparable à un autre médicament déjà autorisé dans la Communauté et

16 — Directive de la Commission, du 19 juillet 1991, modifiant l'annexe de la directive 75/318 (JO L 270, p. 32).

17 — Standard Terms, PharmaEuropa, édition spéciale, octobre 1996.

18 — La note explicative à l'usage des demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne, note qui figure dans le volume II des *Règles applicables aux médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne*, dans la version de 1996, p. 505 et 506, contient les définitions de la biodisponibilité et de la bioéquivalence. Par biodisponibilité, il faut entendre « la rapidité et le degré d'absorption d'un principe actif ou d'une fraction thérapeutique à partir d'une forme pharmaceutique et de mobilisation sur le site d'action. Dans la plupart des cas, les substances sont destinées à produire un effet thérapeutique général et il est alors possible de donner une définition plus concrète, compte tenu du fait qu'il y a des échanges entre la substance présente dans la circulation générale et la substance sur le site d'action: par biodisponibilité, on entend la rapidité et le degré de diffusion dans la circulation générale d'une substance ou de sa fraction thérapeutique à partir d'une forme pharmaceutique ». Le même document définit la bioéquivalence comme suit: « Deux médicaments sont bioéquivalents s'il s'agit de produits pharmaceutiques équivalents ou de substitution et si leur (rapidité et degré de) biodisponibilité après administration, dans la même dose molaire, sont similaires à un point tel que leurs effets sont essentiellement les mêmes, tant en ce qui concerne l'efficacité que l'innocuité ».

si, par conséquent, une autorisation de mise sur le marché de ce médicament peut être obtenue par la voie de la procédure abrégée. La coïncidence des indications, des voies d'administration, des doses et de la posologie de deux médicaments n'est pas un élément à prendre en compte pour déterminer s'ils sont essentiellement similaires dès lors que cette coïncidence ferait de ces médicaments des médicaments identiques et empêcherait d'utiliser la procédure abrégée pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques chaque fois que les indications, les voies d'administration, les dosages et la posologie du médicament innovateur seraient modifiés, ne fût-ce que de manière insignifiante.

39. Ni l'article 1er ni l'article 4 bis de la directive 65/65 n'indiquent qu'il faudrait utiliser les indications, les dosages et la posologie comme des critères permettant de déterminer la similitude essentielle entre deux médicaments.

L'article 1er, paragraphe 2, de la directive définit les médicaments de la manière suivante:

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament. »

Dans sa jurisprudence, la Cour a dit pour droit que le critère dit de « présentation » retenu par le premier alinéa du texte 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 [19]. Le participe passé « présentée » qui est utilisé par l'article 1er ne saurait être interprété comme incluant les indications parmi les éléments constitutifs de la notion de médicament.

L'article 4 bis de la directive 65/65, qui a été inséré par la directive 83/570/CEE [20], établit le résumé des caractéristiques des médicaments. Ce résumé comporte, entre autres renseignements, les indications thérapeutiques, le mode d'administration et la posologie. Le fait d'inclure ces données dans le résumé des caractéristiques du médicament ne signifie pas que ces données sont des éléments qui doivent être pris en compte pour déterminer si deux médicaments sont essentiellement similaires dès lors que ce résumé a

19 — Voir les arrêts du 16 avril 1991, Upjohn (C-112/89, Rec. p. I-1703, point 16), et du 30 novembre 1983, Van Bennekom (227/82, Rec. p. 3883, point 17).

20 — Directive du Conseil, du 26 octobre 1983, modifiant les directives 65/65, 75/318 et 75/319 (JO L 332, p. 1).

pour vocation de fournir aux autorités compétentes des États membres des informations utiles sur le médicament après que celui-ci a été défini. En aucun cas, ce résumé ne fait partie de la définition du médicament.

40. Conformément aux considérations que je viens d'exposer, j'estime que deux médicaments sont essentiellement similaires lorsqu'ils ont la même composition qualitative et quantitative en termes de principes actifs, lorsque leur forme pharmaceutique est identique et, le cas échéant, lorsque leur bioéquivalence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

L'utilisation de ces trois critères objectifs pour déterminer si deux médicaments sont essentiellement similaires aux fins de l'application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 permet d'appliquer d'une manière uniforme dans toute la Communauté la procédure abrégée en vue de l'obtention des autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques.

De surcroît, ces critères limitent la marge d'appréciation dont les autorités compétentes des États membres disposent lorsqu'il s'agit de déterminer si deux médicaments sont essentiellement similaires pour pouvoir octroyer l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique en se basant sur la documentation que la firme innovatrice avait fournie en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original. Il résulte d'ailleurs clairement de la jurisprudence de la Cour [21] que les autorités nationales ne disposent d'aucune marge d'appréciation lorsqu'il s'agit d'appliquer les exceptions prévues à l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65, exceptions qui permettent d'obtenir une autorisation de mise sur le marché de médicaments par la voie de la procédure abrégée.

Reconnaître aux autorités compétentes des États membres une marge d'appréciation leur permettant de déterminer si deux médicaments sont essentiellement similaires rendrait également plus difficile l'application de la procédure de reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché octroyées par les États membres, procédure instituée par la directive 93/39.

Les deuxième, troisième et quatrième questions

41. Par ces deuxième, troisième et quatrième questions préjudicielles, la High Court demande à la Cour de déterminer dans quelle mesure peuvent être étendus les termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique essentiellement comparable à un médicament original autorisé

21 — Arrêts Scotia Pharmaceuticals, déjà cité à la note 8, point 24, et du 12 novembre 1996, Smith & Nephew et Primecrown (C-201/94, Rec. p. I-5819, point 30).

dans la Communauté ou dans un État membre depuis au moins dix ans.

Dans les questions qu'elle a déférées, la High Court reprend en partie les thèses défendues par les entreprises pharmaceutiques innovatrices, par les producteurs de médicaments génériques et par la MCA.

Les entreprises spécialisées dans la production de médicaments innovants considèrent que l'autorisation de mise sur le marché délivrée pour un médicament générique essentiellement comparable à un médicament original autorisé dans la Communauté ou dans un État membre ne peut porter que sur les indications thérapeutiques, les voies d'administration et la posologie qui ont déjà été autorisées depuis dix ans au moins. Selon ces entreprises, la période de protection de dix ans doit s'appliquer également à toutes les nouvelles indications du médicament original qui ont été introduites postérieurement à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché originelle et qui n'ont pas épuisé la période de protection susmentionnée.

Les entreprises productrices de médicaments génériques estiment, quant à elles, que l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments doit englober les indications et les voies d'administration ainsi que la posologie autorisées pour le médicament original essentiellement similaire jusqu'au moment même où la demande de mise sur le marché du médicament générique a été déposée. Selon elles, le délai de dix ans ne doit pas protéger chacune des modifications postérieures autorisées pour le médicament original.

La MCA défend une position intermédiaire, estimant que l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique doit s'étendre à toutes les indications thérapeutiques autorisées pour le médicament original essentiellement similaire, à savoir aussi bien les indications initiales que celles qui ont été introduites ultérieurement et qui n'ont pas épuisé le délai de dix ans, à moins que ces dernières modifications ne constituent une innovation de grande importance thérapeutique. De l'avis de cet organisme, une innovation présente une telle importance lorsque, conformément à l'annexe II du règlement n° 541/95, elle nécessite l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché.

42. C'est parce que la directive 65/65, modifiée par la directive 87/21, ne contient pas de réponse directe et évidente aux questions formulées par la High Court que ces interprétations divergentes ont vu le jour. L'interprétation qui sera donnée de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 aura des répercussions économiques considérables pour la commercialisation des médicaments dans la Communauté et pour le développement de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble.

43. Ces circonstances rendent nécessaire, à mon avis, une analyse détaillée des différents objectifs poursuivis par la directive 65/65, telle qu'elle a été modifiée par la directive 87/21 [22], analyse qui permette d'adopter ultérieurement l'interprétation du point 8 de l'article 4 qui reflète le mieux l'équilibre entre ces objectifs.

Les objectifs du point 8 de l'article 4 de la directive 65/65

44. L'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), qui a été inséré dans la directive 65/65 par la directive 87/21, a institué une troisième voie pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques par le biais d'une procédure abrégée qui permette au deuxième demandeur de faire l'économie des coûts d'investissement que comporte la présentation des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques dès lors que ces résultats ont déjà été fournis antérieurement par l'entreprise innovatrice lorsqu'elle a sollicité l'autorisation de mise sur le marché du médicament original essentiellement similaire. Entre-temps, cette procédure est devenue la procédure la plus courante pour obtenir les autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques parce que les deux autres possibilités (à savoir obtenir le consentement de l'entreprise titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original ou se référer à la littérature scientifique) présentent de plus grandes difficultés.

45. Au moment d'appliquer l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, il convient de tenir compte des intérêts essentiels suivants:

a) La protection de la santé publique

46. La directive 65/65, et toutes les dispositions ultérieures qui l'ont modifiée ou développée, ont pour finalité essentielle la protection de la santé publique [23]. Le principal instrument dont les autorités nationales compétentes disposent pour atteindre cet objectif est le mécanisme de contrôle que constituent les autorisations de mise sur le marché qu'elles doivent délivrer avant la commercialisation de tout médicament. C'est ainsi que l'on peut lire dans le premier considérant de la directive 87/21 que:

« ... l'article 4, deuxième alinéa, point 8 de la directive 65/65/CEE... modifiée en dernier lieu par la directive 83/570/CEE... prévoit que divers moyens de preuve de l'innocuité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique peuvent être fournis dans une demande

22 — Voir les conclusions que l'avocat général M. Léger a présentées dans l'affaire Scotia Pharmaceuticals, déjà citée, points 9 et suiv.

23 — Premier considérant de la directive 65/65.

d'autorisation de mise sur le marché, selon la situation objective dans laquelle se trouve le médicament en cause ».

47. La jurisprudence de la Cour [24] indique que la procédure abrégée de demandes d'autorisation de mise sur le marché, qui est instituée par l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65, n'est pas incompatible avec l'objectif de protection de la santé publique puisqu'elle vise seulement à réduire la période de préparation d'une demande d'autorisation sans assouplir aucunement les normes de sécurité et d'efficacité auxquelles doivent satisfaire les spécialités pharmaceutiques.

48. C'est également le souci de protéger la santé publique qui explique le dernier alinéa de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, qui oblige l'entreprise qui produit le médicament générique à fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'elle sollicite l'autorisation de mise sur le marché pour une spécialité qui est destinée à un usage thérapeutique différent ou qui doit être administrée par des voies différentes ou sous un dosage différent de celles ou ceux qui ont été autorisés pour le médicament original essentiellement similaire commercialisé depuis plus de six ou de dix ans dans la Communauté.

24 — Arrêt Scotia Pharmaceuticals, déjà cité, point 17.

49. Enfin, je signalerai que la protection de la santé publique ne s'oppose pas à ce que les termes de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques soient étendus pour englober toutes les indications et voies d'administration ainsi que la posologie autorisées pour le médicament original jusqu'à la date d'octroi de cette autorisation.

b) La protection de la recherche et de l'innovation dans le domaine pharmaceutique

50. De nombreux chercheurs de la Renaissance ont souligné l'importance de l'expérience pour l'innovation médicale [25]. Ces chercheurs ont montré le rôle que le temps avait joué dans la découverte non seulement de nouveaux remèdes, mais également de propriétés thérapeutiques différentes de celles que l'on connaissait déjà. L'idée de progrès est inséparable de l'avancée scientifique en matière de santé.

25 — Monardes, N.: *La Historia medicinal de las cosas que se traen, de nuestras Indias Occidentales (1565, 1574)*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1989, souligne dans l'introduction de son œuvre qu'« il existe, dans diverses parties du monde, de nombreuses choses que les anciens ne connaissaient pas et qui ne sont parvenues à notre connaissance que récemment. C'est le temps, découvreur de toute chose, qui nous les a enseignées » (p. 92 et 93). Dans le chapitre qu'il consacre au « sang de l'arbre dragon », utilisé en cas de maux de ventre et pour renforcer les gencives, l'auteur évoque les « mille sottises » colportées par « les anciens, qu'ils soient grecs, latins ou arabes », et qui n'ont pu être confondues que parce que « le temps, découvreur de toute chose, les a mises au jour et nous les a montrées » (p. 218 et 219).

Les entreprises pharmaceutiques innovatrices réalisent des investissements considérables pour la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Il est indispensable d'innover dans ce domaine afin de garantir la solidité de l'industrie pharmaceutique communautaire. C'est pourquoi, dans le deuxième considérant de la directive 65/65, le législateur a déclaré que la sauvegarde de la santé publique doit être atteinte par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique. De la même manière, il a déclaré dans le deuxième considérant de la directive 87/21 qu'il convient de mieux préciser encore les cas dans lesquels la procédure abrégée peut être utilisée « ... tout en veillant à ne pas désavantager les firmes innovatrices ».

51. Dans les travaux préparatoires de la directive 87/21 [26], la Commission indique clairement qu'un des objectifs poursuivis est la protection de la recherche et de l'innovation dans le domaine pharmaceutique. Elle a rappelé les coûts que les entreprises innovatrices doivent supporter pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché initiale d'un médicament et déclaré que certaines autorités nationales accordaient un accès exagérément facile à la procédure abrégée en permettant aux entreprises productrices de médicaments génériques de se référer à la littérature scientifique lorsqu'elles déposaient leurs demandes d'autorisation de mise sur le marché. Selon la Commission, une telle pratique portait préjudice aux entreprises innovatrices titulaires de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original.

52. La période de protection de six ou de dix ans qui a été instituée en faveur de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments originaux est précisément destinée à sauvegarder les intérêts des entreprises innovatrices et à renforcer la recherche dans le secteur pharmaceutique. La directive 87/21 a d'ailleurs inséré expressément dans le point 8 de l'article 4 de la directive 65/65 le principe subordonnant le droit d'utiliser la procédure abrégée au respect de la propriété industrielle et commerciale.

53. L'innovation dans le domaine pharmaceutique est également garantie par d'autres dispositions communautaires, nationales et internationales visant à protéger la propriété intellectuelle, en particulier par la réglementation sur les brevets [27].

Dans l'article 52, paragraphe 4, de la convention de Munich de 1973 sur les brevets européens, les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal ainsi que les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal ne figurent pas au nombre des inventions susceptibles de faire l'objet de brevets. En revanche, cette même disposition permet de décerner des brevets pour les substances destinées à l'élaboration de médicaments, de sorte que ceux-ci peuvent bénéficier de la période de protection de vingt ans prévue par la convention. Une tendance similaire s'est imposée dans les droits internes des États membres et leurs ordres juridiques

26 — COM(84) 437 final, du 25 septembre 1984, points 14 et 15.

27 — Voir Leardini, P.: « Brevets », *Joly communautaire*, Paris, décembre 1997.

reconnaissent la possibilité d'octroyer des brevets pour les médicaments [28].

Pour ce qui est du droit communautaire, le règlement (CEE) n° 1768/92 [29] a institué un certificat de protection complémentaire qui a pour objet de compenser le temps qui s'écoule entre le dépôt de la demande de brevet pour un médicament et l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché [30].

54. J'estime, quant à moi, que, pour protéger l'innovation et la recherche pharmaceutiques, il serait indiqué d'appliquer le délai de protection de six ou de dix ans à toutes les nouvelles indications, de grande importance thérapeutique, qui ont été autorisées pour le médicament original essentiellement comparable à un médicament générique.

c) La non-répétition d'essais sur l'homme ou sur l'animal

55. Dans le quatrième considérant de la directive 87/21, le législateur a déclaré que « ... des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse ». La limitation des essais sur l'homme ou sur l'animal, lorsque leur répétition n'est pas strictement nécessaire, est une règle bien établie en droit communautaire [31]. Il était logique que cette règle soit reflétée dans la procédure abrégée de demande des autorisations de mise sur le marché des médicaments génériques. Si l'entreprise innovatrice a effectué les essais appropriés pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du médicament original, il n'est pas nécessaire de répéter ces mêmes essais pour pouvoir accorder l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique essentiellement similaire.

56. En ce qui concerne les indications thérapeutiques, les voies d'administration et la posologie nouvelles autorisées pour le médicament original depuis moins de six ou de dix ans, la règle de la non-répétition des essais sur la personne ou sur l'animal est un argument qui plaide pour que les termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique soient élargis au maximum de manière à englober toutes les indications et les voies d'administration ainsi que la posologie du médicament original même lorsqu'elles ont été autorisées depuis moins de six ou de dix ans.

28 — La situation actuelle a été décrite par l'avocat général M. Fennelly dans les conclusions qu'il a présentées dans les affaires Merck et Beecham (arrêt du 6 juin 1996, affaires jointes C-267/95 et C-268/95, Rec. p. I-6285, points 75 à 87).

29 — Règlement du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments (JO L 182, p. 1).

30 — La Cour a interprété ce règlement notamment dans les arrêts du 13 juillet 1995, Espagne/Conseil (C-350/92, Rec. p. I-1985); du 23 janvier 1997, Biogen (C-181/95, Rec. p. I-357), et du 12 juin 1997, Yamanouchi Pharmaceutical (C-110/95, Rec. p. I-3251).

31 — Voir la directive 86/609/CEE du Conseil, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (JO L 358, p. 1).

L'élargissement de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques

57. Si les différents objectifs qui se rejoignent dans l'application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 sont difficiles à harmoniser, c'est parce que chacun d'eux justifie une lecture différente de cette disposition. Néanmoins, je considère que la meilleure façon de servir les intérêts qui entrent en jeu lorsqu'on utilise la procédure abrégée en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques est d'interpréter la disposition précitée de la manière suivante.

Les autorisations de mise sur le marché des médicaments génériques qui sont demandées conformément à cette disposition s'étendent à toutes les indications et voies d'administration ainsi qu'à la posologie autorisées jusqu'à la date de la demande pour le médicament original essentiellement similaire déjà commercialisé dans la Communauté depuis au moins six ou dix ans. Néanmoins, les nouvelles indications du médicament original autorisées depuis moins de six ou de dix ans bénéficient également du délai de protection de six ou de dix ans lorsqu'elles constituent des innovations thérapeutiques de grande importance. Les nouvelles voies d'administration et la nouvelle posologie du médicament original ne sont pas des innovations thérapeutiques qui répondent à ce critère et, par conséquent, elles ne peuvent être couvertes par ce délai de protection.

58. Cette interprétation de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, qui est également la position que défend en substance la Commission, est conforme à l'exigence de protection de la santé publique parce que les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques présentés par l'entreprise innovatrice à l'occasion de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché du médicament original offrent les garanties qui permettent d'étendre les termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique aux nouvelles indications du médicament original de faible importance thérapeutique ainsi qu'aux nouvelles voies d'administration et à la nouvelle posologie. De surcroît, les documents et les rapports que le deuxième demandeur doit réunir lorsqu'il sollicite l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique sont établis par des experts qui présentent les qualifications techniques ou professionnelles requises par les directives 75/318 et 75/319.

D'autre part, la protection de la santé publique a tout à gagner à ce qu'un médicament générique soit commercialisé en faisant référence à toutes les indications thérapeutiques et voies d'administration ainsi qu'à la posologie admises par les autorités compétentes pour les médicaments originaux essentiellement similaires. C'est ainsi que le rendement thérapeutique maximum du médicament générique pourra être obtenu.

Enfin, l'interprétation que je propose empêche les entreprises innovatrices qui ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament original de développer une

stratégie obstructionniste à l'égard des médicaments génériques essentiellement similaires. Cette stratégie pourrait consister à solliciter de manière échelonnée dans le temps l'autorisation de nouvelles indications thérapeutiques ou voies d'administration ou encore d'une nouvelle posologie afin d'étendre leur période de protection de six ou de dix ans, et de rendre plus difficile le lancement des médicaments génériques sur le marché. Des pratiques de ce type seraient incompatibles avec la libre circulation des médicaments dans la Communauté et restreindraient la libre concurrence dans le secteur pharmaceutique sans augmenter aucunement la protection de la santé publique.

59. L'interprétation que je suggère s'accorde en outre parfaitement avec la règle qui s'oppose à la répétition des essais sur l'homme ou sur l'animal lorsqu'ils ne sont pas strictement nécessaires. En effet, les nouvelles indications thérapeutiques ou voies d'administration ainsi que la nouvelle posologie autorisées pour un médicament original sont cautionnées par les essais que l'entreprise innovatrice a réalisés. Il n'est pas conseillé de les recommencer en raison du simple fait que moins de six ou de dix ans se sont écoulés depuis la date à laquelle ces modifications ont été autorisées.

60. Mon interprétation de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 permet enfin d'encourager dans une juste mesure l'innovation et la recherche pharmaceutiques et de protéger comme il convient la propriété industrielle et commerciale des entreprises innovatrices.

Lorsque l'entreprise titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original obtient des autorisations pour de nouvelles voies d'administration pour une nouvelle posologie, elle n'a pas besoin d'effectuer des recherches ad hoc qui mériteraient une protection spéciale dès lors que l'innovation que comportent ces modifications n'est guère significative. Le même raisonnement vaut également pour les nouvelles indications thérapeutiques du médicament original qui s'inscrivent dans la ligne de celles qui avaient été autorisées antérieurement.

J'estime qu'une innovation ne sera significative que lorsque l'entreprise titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament original obtiendra une autorisation postérieure pour une nouvelle indication qui présente une grande importance thérapeutique. Il faudra alors appliquer le délai de protection de six ou de dix ans pour cette nouvelle indication afin de protéger l'innovation réalisée par l'entreprise pharmaceutique afin de lui permettre d'amortir les investissements considérables qui sont normalement nécessaires pour donner le jour à une innovation digne de ce nom. Une nouvelle indication de grande importance thérapeutique nécessitera normalement la réalisation de nouveaux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques d'une portée comparable à ceux qui sont nécessaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament.

61. Pour pouvoir appliquer cette interprétation de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, il faut

d'abord définir les critères qui permettront de déterminer les nouvelles indications du médicament original qui constituent une innovation thérapeutique de grande importance digne d'une protection additionnelle.

62. Pour déterminer quand une indication thérapeutique nouvelle est de grande importance, la MCA s'est inspirée du règlement n° 541/95. La Commission, Glaxo, Wellcome, Squibb, Generics et les gouvernements suédois et danois estiment qu'il ne convient pas d'utiliser ce règlement.

Je considère moi aussi que le règlement n° 541/95 ne contient pas les critères qui permettraient de déterminer si une nouvelle indication d'un médicament original présente ou non une grande importance thérapeutique. En effet, ce règlement a trait à la procédure et ne fait que compléter les dispositions des articles 7 et 7 bis de la directive 65/65, modifiés par la directive 93/39, qui concernent les procédures de reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché de médicaments délivrées par les autorités compétentes des États membres. Le règlement n° 541/95 étend le champ d'application des dispositions relatives à la reconnaissance mutuelle aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché de médicaments. Ce règlement institue une distinction entre les modifications d'importance mineure et les modifications d'importance majeure. Ces dernières, qui sont énoncées à l'annexe II du règlement, entraînent une modification radicale des termes de l'autorisation de mise sur le marché, qui nécessite le dépôt d'une nouvelle demande d'autorisation.

Rien n'autorise à assimiler, comme le fait la MCA, ces modifications d'importance majeure et les nouvelles indications de grande importance thérapeutique qui requièrent une protection additionnelle en vertu de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65. En premier lieu, l'annexe II du règlement n° 541/95 dispose que « la présente annexe est établie sans préjudice des dispositions de l'article 4 de la directive 65/65/CEE... ». En deuxième lieu, l'innovation thérapeutique n'est pas un facteur pertinent pour déterminer si les modifications présentent une importance majeure ou une importance mineure. Enfin, le règlement a un caractère purement formel, qui se limite à harmoniser les pratiques administratives applicables aux modifications des termes des autorisations de mise sur le marché. Ce caractère purement formel le rend inapplicable lorsqu'il s'agit de déterminer les conditions de fond qui doivent être respectées lors de l'octroi d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques par le biais de la procédure abrégée.

63. A mon avis, c'est aux autorités nationales compétentes qu'il appartient de déterminer dans chaque cas concret si une nouvelle indication d'un médicament original, autorisée depuis moins de six ou de dix ans, est ou non une innovation thérapeutique de grande importance, digne d'une protection additionnelle contre la mise sur le marché d'un médicament générique essentiellement similaire. Pour apprécier si tel est le cas, les autorités

compétentes des États membres devront, comme l'indique la Commission, tenir compte, notamment, des critères suivants:

— L'aptitude de la nouvelle indication à obtenir une autorisation communautaire de mise sur le marché conformément au troisième tiret de la partie B de l'annexe du règlement n° 2309/93; pour qu'elle puisse l'obtenir, il faudra prouver que l'importance de son intérêt thérapeutique a été reconnue par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

— La possibilité que la nouvelle indication thérapeutique soit susceptible d'obtenir un brevet [32] conformément à la convention de Munich ou à la législation nationale d'un État membre. Si les indications thérapeutiques initiales d'un médicament original peuvent faire l'objet d'un brevet, il est également possible de breveter des indications thérapeutiques postérieures à condition qu'elles constituent une innovation, fruit d'une activité d'invention, et qu'elles soient susceptibles de faire l'objet d'une utilisation thérapeutique pratique. L'aptitude d'une nouvelle indication thérapeutique d'un médicament original à être protégée par un brevet indique que cette nouvelle indication comporte une innovation thérapeutique, ce qui constitue donc un indice à prendre en compte pour déterminer si elle mérite ou non de bénéficier d'une protection additionnelle à l'égard de la commercialisation d'un médicament générique essentiellement similaire.

— L'importance des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques que l'entreprise innovatrice a effectués pour découvrir la nouvelle indication thérapeutique du médicament original.

64. Ces critères permettront aux autorités nationales compétentes de porter leur appréciation avec un degré d'objectivité suffisant.

La cinquième question

65. La cinquième question préjudicielle porte sur le point de savoir si l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 est incompatible avec le principe de la protection des innovations, le principe de non-discrimination, le principe de proportionnalité et le principe du respect du droit de propriété.

66. Dans son ordonnance de renvoi, la High Court ne précise pas les motifs qui l'ont amenée à douter de la compatibilité de la disposition en cause avec les principes généraux du droit communautaire qu'elle énonce et, partant, de sa validité. Personnellement, je ne

32 — Dans l'arrêt qu'elle a rendu le 9 juillet 1997, Generics (C-316/95, Rec. p. I-3929), la Cour a abordé la relation entre les brevets et les autorisations de mise sur le marché des médicaments sous un autre point de vue.

détecte dans l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 aucun élément présentant une quelconque incompatibilité avec ces principes généraux.

67. La protection de l'innovation n'a pas été formellement reconnue comme un principe général de droit par la jurisprudence de la Cour. Il s'agit d'un objectif de la réglementation communautaire relative à la commercialisation des médicaments qui, en tant que tel, est mentionné dans différentes normes communautaires [33]. En revanche, les principes de non-discrimination [34] et de proportionnalité [35] ont été consacrés à plusieurs reprises par la jurisprudence de la Cour.

L'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 institue une procédure abrégée d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques essentiellement comparables à des médicaments originaux commercialisés depuis six ou dix ans, procédure pour laquelle le second demandeur peut utiliser les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques présentés initialement par l'entreprise innovatrice. Cette procédure est conforme aux exigences du principe de proportionnalité puisqu'elle est de nature à garantir la protection de la santé publique, à empêcher la répétition des essais sur l'homme et sur l'animal et à assurer la protection de l'innovation et de la recherche pharmaceutique [36]. D'autre part, elle ne comporte aucune discrimination entre les entreprises innovatrices et les entreprises qui produisent les médicaments génériques puisque les premières bénéficient d'une période de protection de leurs innovations de six ou de dix années, qui leur permet d'amortir les investissements qu'elles ont consentis pour la recherche et le développement de leurs médicaments, alors que les secondes peuvent commercialiser des médicaments génériques essentiellement comparables aux médicaments originaux grâce à une procédure abrégée et moins coûteuse dans laquelle elles peuvent profiter des résultats des travaux de recherche effectués par les entreprises innovatrices.

68. En ce qui concerne le droit de propriété, la Cour a déclaré que ce droit est garanti par l'ordre juridique communautaire, mais qu'il peut toutefois faire l'objet de restrictions à condition que ces restrictions répondent effectivement à des objectifs d'intérêt général poursuivis par la Communauté et ne constituent pas, compte tenu du but poursuivi, une intervention démesurée et intolérable, qui porterait atteinte à la substance même de ce droit [37]. Lorsque les entreprises qui produisent des médicaments génériques utilisent, après l'expiration de la période de protection de six ou de dix ans, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques que les entreprises innovatrices avaient présentés pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du médicament

33 — Voir les points 51 à 55 ci-dessus.

34 — Arrêts du 20 septembre 1988, Espagne/Conseil (203/86, Rec. p. 4563, point 14), et du 15 avril 1997, The Irish Farmers Association e.a. (C-22/94, Rec. p. I-1809, point 34).

35 — Arrêts du 29 février 1996, France et Irlande/Commission (C-296/93 et C-307/93, Rec. p. I-795, point 30); du 5 octobre 1994, Allemagne/Conseil (C-280/93, Rec. p. I-4973, point 90), et du 13 novembre 1990, Fedesa e.a. (C-331/88, Rec. p. I-4023, point 14).

36 — Voir les points 45 à 56 ci-dessus.

37 — Arrêts du 13 juillet 1989, Wachauf (5/88, Rec. p. 2609, point 15); du 10 janvier 1992, Kühn (C-177/90, Rec. p. I-35, point 16), et Allemagne/Conseil déjà cité à la note 35, point 78.

original, cette utilisation ne constitue pas une restriction démesurée portant atteinte au droit de propriété que les entreprises innovatrices ont sur ces résultats.

69. Par conséquent, je ne vois aucun élément qui affecte la validité de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65.

Conclusion

70. Conformément aux considérations qui précèdent, je propose à la Cour de répondre aux questions préjudicielles de la manière suivante:

« 1) Deux médicaments sont essentiellement similaires lorsqu'ils ont la même composition qualitative et quantitative en termes de principes actifs, lorsque leur forme pharmaceutique est identique et, le cas échéant, lorsque leur bioéquivalence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

2) Les autorités nationales compétentes ne disposent d'aucune marge d'appréciation pour déterminer si deux médicaments sont essentiellement similaires aux fins de l'application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.

3) Les autorisations de mise sur le marché des médicaments génériques s'étendent à toutes les indications et voies d'administration ainsi qu'à la posologie autorisées jusqu'à la date de la demande pour le médicament original essentiellement similaire déjà commercialisé dans la Communauté depuis au moins six ou dix ans. Les nouvelles indications du médicament original autorisées depuis moins de six ou de dix ans bénéficient néanmoins également du délai de protection de six ou de dix ans lorsqu'elles constituent des innovations thérapeutiques de grande importance.

4) Le règlement (CE) n° 541/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché

d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre, est dénué de pertinence aux fins de l'application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65.

5) La présente affaire ne comporte aucun élément susceptible d'affecter la validité de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65. »