Recueil de la jurisprudence

CONCLUSIONS DE L'AVOCAT GÉNÉRAL
M. NICHOLAS EMILIOU
présentées le 23 octobre 2025[1]

Affaire C-118/24

EG Labo Laboratoires Eurogenerics SAS,
Theramex France SAS
contre
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),
Biogaran SAS,
en présence de
Eli Lilly Nederland BV,
Lilly France SAS

[demande de décision préjudicielle formée par le Conseil d'État (France)]

« Renvoi préjudiciel – Médicaments à usage humain – Autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique – Autorisation délivrée selon une procédure décentralisée et abrégée – Médicament biologique servant de médicament de référence pour un médicament chimique – Directive 2001/83/CE – Compétence des juridictions nationales d'un État membre concerné pour contrôler les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché »

I. Introduction

1. La présente affaire donne à la Cour une occasion de préciser certains aspects de la procédure décentralisée d'autorisation de médicaments. Cette procédure, régie par la directive 2001/83/CE[2], permet la mise sur le marché d'un médicament dans plusieurs États membres et peut être menée de manière simplifiée, dispensant ainsi le demandeur de l'obligation de procéder à des essais précliniques et cliniques. Il en est ainsi, en résumé, lorsque le produit en question remplit les conditions consistant à être un générique d'un médicament autorisé antérieurement (« médicament de référence »).

2. Les questions posées à la Cour par le Conseil d'État (France) ont trait à deux aspects de cette procédure d'autorisation.

[1] Langue originale : l'anglais.

[2] Directive du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO 2001, L 311, p. 67), telle que modifiée.

3. Le premier aspect concerne l'étendue du contrôle juridictionnel qui peut être exercé, dans un État membre, sur la décision (administrative) par laquelle est délivrée une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce qui rend cette question quelque peu complexe est le fait que, comme je l'expliquerai plus en détail, la procédure décentralisée nécessite la coopération des autorités administratives de plusieurs États membres ; les AMM nationales qui en résultent ne sont délivrées qu'après que ces autorités sont parvenues à un commun accord sur le médicament en question. Dans le passé, cet aspect de la procédure décentralisée a soulevé des questions concernant le point de savoir quelles juridictions étaient compétentes pour contrôler une AMM donnée délivrée selon cette procédure et quelle était la portée d'un tel contrôle. La Cour a partiellement apporté des clarifications sur cette question dans son arrêt Astellas Pharma [3] et la présente affaire l'invite à développer davantage cette jurisprudence.

4. La seconde question à examiner concerne la notion de « médicament générique ». La juridiction de renvoi demande, plus précisément, si la procédure abrégée réservée aux génériques (également désignée « procédure simplifiée ») peut s'appliquer à un produit développé par synthèse *chimique*, alors que le médicament de référence sur lequel le demandeur se fonde a été obtenu *par voie biologique*.

II. Le cadre juridique

5. Le considérant 2 de la directive 2001/83 indique que « [t]oute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique ».

6. Le considérant 3 de cette directive ajoute que « [t]outefois ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de la Communauté ».

7. Le considérant 9 de ladite directive prévoit qu'« il convient de mieux préciser encore les cas où les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques ou cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'autorisation d'un médicament essentiellement similaire à un médicament autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les firmes innovatrices ».

8. Le considérant 10 de la même directive indique 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 ».

9. L'article 8, paragraphe 3, sous i), de la directive 2001/83 prévoit, en substance, qu'aux demandes d'AMM doivent être joints les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), précliniques (toxicologiques et pharmacologiques) et cliniques.

10. L'article 10 de cette directive dispose :

« 1. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un

[3] Arrêt du 14 mars 2018, Astellas Pharma (C-557/16, ci-après l'« arrêt Astellas Pharma », EU:C:2018:181).

générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au sens de l'article 6 depuis au moins huit ans dans un État membre ou dans la Communauté.

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

[...]

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

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

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

b) "médicament générique", un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.

[...]

4. Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. [...] »

11. L'article 28 de ladite directive concernant la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée est libellé comme suit :

« 1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans plus d'un État membre, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique dans ces États membres. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11. Les documents joints contiennent une liste des États membres concernés par la demande.

Le demandeur demande à l'un des États membres d'agir en qualité d'"État membre de référence" et de préparer un rapport d'évaluation concernant le médicament, conformément aux paragraphes 2 ou 3.

2. Si le médicament a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, les États membres concernés reconnaissent l'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'État membre de référence. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché demande à l'État membre de référence, soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant. L'État membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande valide. Le rapport d'évaluation ainsi que le résumé approuvé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice sont transmis aux États membres concernés et au demandeur.

3. Si le médicament n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché au moment de la demande, le demandeur demande à l'État membre de référence de préparer un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice. L'État membre de référence élabore ces projets de documents dans un délai de cent-vingt jours à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux États membres concernés et au demandeur.

4. Dans les quatre-vingt-dix jours qui suivent la réception des documents visés aux paragraphes 2 et 3, les États membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice, et en informent l'État membre de référence. Ce dernier constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

5. Chaque État membre dans lequel une demande a été introduite conformément au paragraphe 1 adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice tels qu'approuvés, dans un délai de trente jours à compter de la constatation de l'accord »

12. L'article 29 de la même directive régit la procédure applicable dans les cas où, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, un État membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice dans le délai visé à l'article 28, paragraphe 4, de la directive 2001/83.

13. La partie II.2(b) de l'annexe I de la directive 2001/83 indique que « [l]es demandes fondées sur l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) (produits essentiellement similaires, à savoir produits génériques) [actuel article 10, paragraphe 1] contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires) ».

14. La partie II.4 de cette annexe I indique que « [l]es dispositions de l'article 10, paragraphe 1, point a), point iii) peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies.

[...] »

15. Aux termes de l'article 3, paragraphe 3, du règlement (CE) nº 726/2004 (tel qu'applicable ratione temporis) [4]:

« Un médicament générique d'un médicament de référence autorisé par la Communauté peut être autorisé par les autorités compétentes des États membres, conformément à la directive [2001/83], dans les conditions suivantes :

a) la demande d'autorisation est présentée conformément à l'article 10 de la directive [2001/83] ;

b) le résumé des caractéristiques du produit est conforme, sur tous les points pertinents, à celui du médicament autorisé par la Communauté, sauf pour certaines parties du résumé des caractéristiques du produit renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui sont encore protégées par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché, [...]

[...] »

III. Les faits à l'origine du litige, la procédure au principal et les questions préjudicielles

16. Le 10 juin 2003, la Commission européenne a délivré une AMM à Eli Lilly Nederland BV (ci-après « Lilly Nederland ») pour le Forsteo, un médicament biologique contenant la substance active tériparatide pour le traitement de l'ostéoporose, sous la forme d'une solution injectable (20 microgrammes/80 microlitres) dans un stylo prérempli.

17. Par décisions du 11 janvier 2017 et du 27 août 2020, la Commission a délivré des AMM à EG Labo Laboratoires Eurogenerics SAS (ci-après « Laboratoires Eurogenerics ») et Theramex France SAS (ci-après « Theramex ») pour deux versions biosimilaires du Forsteo, à savoir le Movymia et le Livogiva. À l'instar du Forsteo, ces deux médicaments contiennent la substance active tériparatide, produite à partir d'une source biologique.

18. Le 31 janvier 2019, Biogaran SAS a déposé une demande d'AMM pour un médicament, le Tériparatide Biogaran (ci-après, également, le « médicament en cause au principal »), présenté comme une version générique du Forsteo, au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 (qui prévoit la procédure abrégée). À l'instar du Forsteo, le Tériparatide Biogaran contient la substance active tériparatide sous la forme d'une solution injectable (20 microgrammes/80 microlitres) dans un stylo prérempli. Toutefois, à la différence du Forsteo, le tériparatide utilisé dans Biogaran est issu d'une synthèse chimique. Cette demande d'AMM a été soumise à la procédure décentralisée, prévue à l'article 28 de la directive 2001/83.

19. Dans le cadre de cette procédure, Biogaran a désigné la République fédérale d'Allemagne en tant qu'État membre de référence et la République française en tant que l'un des États membres concernés.

[4] Règlement du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO 2004, L 136, p. 1). Les modifications (qui sont dénuées d'importance aux fins qui nous occupent) apportées à cette disposition par l'article 1er, point 8, sous b), du règlement (UE) 2019/5 du Parlement européen et du Conseil, du 11 décembre 2018, modifiant le règlement (CE) nº 726/2004, le règlement (CE) nº 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique et la directive 2001/83/CE (JO 2019, L 4, p. 24) ne semblent pas s'appliquer ratione temporis, à la lumière de l'article 5 du règlement modificatif susmentionné et compte tenu de la date à laquelle la demande d'AMM concernée a été présentée (voir point 18 des présentes conclusions).

20. Sur la base de l'accord général obtenu dans le cadre de cette procédure, par décision du 1er septembre 2020, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré une AMM pour le Tériparatide Biogaran et l'a reconnu comme version générique du Forsteo.

21. Laboratoires Eurogenerics et Theramex ont introduit un recours devant le Conseil d'État, visant à l'annulation de cette décision.

22. Les requérantes au principal demandent au Conseil d'État de vérifier si les conditions prévues à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 pour être éligible au bénéfice de la procédure abrégée étaient remplies en ce qui concerne le Tériparatide Biogaran afin de déterminer si le recours à une telle procédure comporte un risque pour la santé publique. Elles font valoir, en substance, que le Tériparatide Biogaran a été développé au moyen d'une synthèse chimique et qu'il ne saurait, dès lors, être considéré comme une version générique du Forsteo, qui a été obtenu par voie biologique.

23. Dans ce contexte, premièrement, la juridiction de renvoi nourrit des doutes quant au point de savoir si elle peut procéder à un tel contrôle. Elle a connaissance de la clarification que la Cour a apportée dans son arrêt Astellas Pharma en ce qui concerne la portée du contrôle juridictionnel national d'une AMM délivrée à l'issue d'une procédure décentralisée, mais explique que les circonstances de l'affaire pendante devant elle diffèrent de celles de l'affaire qui a donné lieu à cet arrêt [5].

24. Deuxièmement, cette juridiction émet également des doutes quant au point de savoir si l'AMM délivrée pour le Tériparatide Biogaran a une base légale. Elle relève qu'elle a été délivrée dans le cadre d'une procédure abrégée réservée aux génériques. À cet égard, il n'est pas certain qu'une telle procédure puisse s'appliquer à un médicament *chimique* dont le médicament de référence a été obtenu *par voie biologique*.

25. Dans ces conditions, le Conseil d'État a décidé de surseoir à statuer et de poser à la Cour les questions préjudicielles suivantes :

« 1) Les articles 28 et 29 de la directive [2001/83] doivent-ils être interprétés en ce sens qu'une juridiction d'un État membre concerné par une procédure décentralisée [d'AMM] sans être l'État membre de référence, qui est compétente pour connaître d'un recours formé contre cette [AMM] prise par l'autorité compétente de cet État membre conformément à ce qu'a jugé la Cour dans son arrêt [Astellas Pharma], est compétente, dans cette hypothèse, pour vérifier que la procédure décentralisée a été conduite dans le respect des dispositions de la directive [2001/83] et que sa mise sur le marché ne présente pas de risque potentiel grave pour la santé publique au sens de l'article 29, paragraphe 1, de la même directive ?

2) L'article 10 de la directive [2001/83] doit-il être interprété en ce sens qu'il fait obstacle à ce qu'une [AMM] puisse être accordée à un médicament chimique selon la procédure simplifiée prévue à l'article 10, paragraphe 1, de cette directive lorsque son médicament de référence est un médicament biologique ? »

[5] Pour des raisons que je développerai plus loin dans les présentes conclusions.

26. Laboratoires Eurogenerics, Biogaran, Lilly Nederland et Lilly France SAS (ci-après, ensemble, « Lilly »), les gouvernements français, estonien et néerlandais ainsi que la Commission ont présenté des observations écrites. Les mêmes parties intéressées, à l'exception du gouvernement estonien, ont été représentées lors de l'audience qui s'est tenue le 7 mai 2025.

IV. Analyse

27. Tout d'abord, je commencerai mon analyse en formulant des commentaires préliminaires sur le cadre réglementaire applicable et l'arrêt de la Cour dans l'affaire Astellas Pharma (A). Sur la base de ces commentaires, j'aborderai, ensuite, la première question préjudicielle, qui a trait à la portée du contrôle juridictionnel de l'issue d'une procédure décentralisée d'autorisation. J'expliquerai que les règles applicables du droit de l'Union ne s'opposent pas à ce que les juridictions nationales, telles que la juridiction de renvoi en l'espèce, contrôlent si le médicament pour lequel une AMM a été délivrée dans le cadre d'une procédure abrégée a correctement été considéré comme un médicament générique au sens de la directive 2001/83 (ce qui est l'une des conditions pour que la procédure abrégée s'applique) (B).

28. Ensuite, j'aborderai la seconde question préjudicielle et je conclurai que le fait que le médicament de référence invoqué ait été obtenu par voie biologique, alors que le médicament considéré aux fins de la procédure abrégée a été obtenu par synthèse chimique, ne fait, en soi, pas obstacle à ce que ce dernier soit considéré comme une version générique du médicament premier cité. Enfin, je terminerai mon analyse de la présente affaire par quelques remarques concernant l'article 3, paragraphe 3, du règlement nº 726/2004, qui est pertinent pour déterminer, en substance, s'il était correct que la situation « mixte » décrite ci-dessus soit évaluée dans le cadre d'une procédure nationale (décentralisée) plutôt que dans le cadre de la procédure centralisée (C).

A. Remarques liminaires

29. Dans cette section, je décrirai les caractéristiques pertinentes du contexte réglementaire dans lequel s'inscrit la procédure décentralisée en cause au principal (1) et commenterai la portée du contrôle juridictionnel, auquel des juridictions nationales peuvent procéder, de l'issue d'une telle procédure, comme l'a clarifié la Cour (2).

1. Le cadre réglementaire pertinent

30. En résumé, il existe deux voies principales pour obtenir une AMM pour un médicament au sein de l'Union européenne. La première est une procédure centralisée menée devant les institutions de l'Union et régie, en substance, par le règlement nº 726/2004. Cette procédure permet la mise sur le marché d'un produit dans l'ensemble de l'Union européenne. Pour certaines catégories de médicaments, cette voie est obligatoire, comme dans le cas de la majorité des médicaments dits « biologiques »[6]. Cette procédure a été suivie pour le Forsteo, le médicament (biologique) invoqué en tant que médicament « de référence » par Biogaran, lorsque celle-ci a demandé l'AMM en cause au principal (pour le médicament Tériparatide Biogaran). Cette procédure a également été suivie pour les deux biosimilaires du Forsteo mis sur le marché par les requérantes au principal.

[6] Comme indiqué dans le guide d'information de l'EMA, « Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals », 2019 (ci-après le « Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union »), p. 12.

31. L'autre voie principale d'autorisation consiste en un système « horizontal » régi par la directive 2001/83, dans le cadre duquel les autorités des États membres prennent les décisions pertinentes pour autoriser la mise sur le marché d'un médicament spécifique sur leur territoire [7]. Cette voie permet la mise sur le marché d'un médicament dans un ou plusieurs États membres.

32. Lorsqu'un demandeur souhaite obtenir plus d'une AMM nationale pour le même médicament, la voie horizontale peut, en particulier, prendre la forme d'une procédure décentralisée (comme c'est le cas dans l'affaire au principal). En résumé, elle est utilisée pour obtenir plus d'une AMM nationale lorsqu'aucune AMM n'a été délivrée antérieurement pour le même médicament dans l'un des États membres [8].

33. La base légale de la procédure décentralisée est prévue à l'article 28 de la directive 2001/83 [9]. Ses étapes peuvent être décrites comme suit : le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique dans les États membres dans lesquels il souhaite que le médicament en question soit mis sur le marché. Ces États membres agissent en qualité d'« États membres concernés », pour utiliser les termes de la directive 2001/83. En outre, le demandeur choisit l'un de ces États membres en tant qu'« État membre de référence ».

34. L'autorité compétente de l'État membre de référence doit préparer, dans un délai prescrit, plusieurs documents qui serviront de base au processus décisionnel ultérieur, à savoir un projet de rapport d'évaluation, un projet de résumé des caractéristiques du produit et un projet d'étiquetage et de notice (ci-après les « documents relatifs au produit »). Une fois préparés, ces documents sont transmis au demandeur et aux autorités des États membres concernés afin d'obtenir leur approbation, dans un calendrier spécifique. Lorsque cette approbation est accordée, l'État membre de référence constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur. Sur cette base, chaque État membre dans lequel une demande a été introduite au titre de la procédure décentralisée (à savoir l'État membre de référence et tous les États membres concernés) adopte une décision qui constitue l'AMM proprement dite autorisant la mise sur le marché du médicament en question.

35. Toutefois, un accord sur les documents relatifs au produit peut ne pas être obtenu immédiatement lorsque l'un des États membres concernés a soulevé une objection fondée sur le motif d'un « risque potentiel grave pour la santé publique » au titre de l'article 29 de la directive 2001/83. Une telle étape déclenche une procédure spécifique prévue par cette disposition. Son objectif est de résoudre les questions soulevées afin que la procédure d'autorisation, dans son intégralité, puisse être finalisée.

36. Pour résumer, pour qu'une procédure décentralisée aboutisse à l'octroi d'une AMM pour un médicament, un accord général sur les documents relatifs au produit doit être trouvé entre les autorités compétentes de tous les États membres concernés (en ce compris la résolution de toute

[7] Voir, également, article 6, paragraphe 1, premier alinéa, de la directive 2001/83, aux termes duquel « [a]ucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une [AMM] n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du [règlement nº 726/2004] ». Pour la description de ces voies d'autorisation comme étant verticale et horizontale respectivement, voir conclusions de l'avocat général Bobek dans l'affaire Astellas Pharma (C-557/16, ci-après les « conclusions dans l'affaire Astellas Pharma », EU:C:2017:957, point 24).

[8] À cet égard, la procédure décentralisée diffère de la procédure de reconnaissance mutuelle, qui est l'autre forme que peut prendre la « voie horizontale » et qui est utilisée pour un produit pour lequel le promoteur a déjà obtenu une AMM dans l'un des États membres et souhaite obtenir une nouvelle AMM dans un autre État membre. Voir, également, Commission européenne, « Notice to Applicants – Volume 2A – Procedures for marketing autorisation – Chapter 1 – Marketing Autorisation », 2019, p. 17 et 18.

[9] Je note que l'article 28 de la directive 2001/83 contient des éléments qui sont communs à la procédure décentralisée et à la procédure de reconnaissance mutuelle, tandis que l'article 28, paragraphe 2, de cette directive n'est pertinent que pour cette dernière procédure. Dans un souci de simplicité, je me référerai à la procédure décentralisée comme étant régie par l'article 28 de la directive 2001/83.

objection éventuelle soulevée au titre de l'article 29 de la directive 2001/83). Au titre de la seconde étape, chacun des États membres concernés doit adopter une AMM qui est conforme à l'accord général [10].

37. En outre, cette procédure peut prendre une forme abrégée qui, conformément à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, dispense le demandeur d'AMM de l'obligation de procéder à deux des trois catégories d'essais qui seraient autrement requis. En effet, en vertu de l'article 8, paragraphe 3, sous i), de la directive 2001/83, aux demandes d'AMM doivent (en général) être joints les résultats des essais pharmaceutiques, des essais précliniques et des essais cliniques. L'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 dispense de l'obligation de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques (mais les résultats des essais pharmaceutiques demeurent requis) lorsque le produit, pour lequel une AMM a été demandée, est un générique d'un médicament préexistant, déjà autorisé dans un ou plusieurs États membres de l'Union (qui est alors considéré comme le médicament de référence, comme cela a déjà été relevé). Le demandeur d'une AMM pour un médicament générique ne peut, toutefois, se référer aux données relatives à un tel produit de référence (issues des essais précliniques et cliniques) qu'après l'expiration de la « période de protection des données », qui est en principe de huit ans [11]. La raison d'être de cette période est de récompenser l'innovation dans l'industrie pharmaceutique en veillant à ce que les entreprises pharmaceutiques bénéficient, pendant une période donnée, de l'exclusivité commerciale pour le (nouveau) médicament en question [12].

38. La nature composite de la procédure décentralisée (qui comprend deux étapes, comme cela a été décrit ci-dessus) a donné lieu à la question de savoir quelles juridictions nationales sont compétentes pour vérifier la légalité d'une AMM résultant de cette procédure et quelle est la portée d'un tel contrôle. Cette question a été abordée dans l'arrêt Astellas Pharma, sur lequel je vais, à présent, me pencher.

2. L'arrêt Astellas Pharma

39. La Cour a rendu l'arrêt Astellas Pharma dans le cadre d'une procédure nationale, engagée par le titulaire d'une AMM d'un médicament de référence, visant à l'annulation de l'AMM accordée pour un médicament générique, sur la base d'une erreur alléguée de calcul de l'expiration de la période de protection des données. Le litige est survenu à la suite de l'approbation d'une AMM nationale pour un médicament générique en Finlande, l'un des États membres concernés dans le cadre d'une procédure décentralisée. Dans ce contexte, le titulaire d'une AMM d'un médicament de référence a fait valoir, en substance, que la période de protection des données n'avait pas encore expiré. L'une des questions que la Cour devait trancher était celle de savoir si l'AMM délivrée à

[10] En d'autres termes, les autorités compétentes qui doivent adopter l'AMM pertinente ne sauraient avoir la possibilité de remettre en cause le résultat de la procédure une fois que celle-ci a été close (voir points 25 et 26 de l'arrêt Astellas Pharma).

[11] L'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 prévoit la « formule 8 + 2 », qui comprend huit années de protection des données (pendant lesquelles le demandeur d'un produit générique ne peut pas faire de références croisées aux données pertinentes) et deux années de protection de la mise sur le marché pendant lesquelles le générique ne peut pas encore être mis sur le marché, comme cela a également été expliqué à la note en bas de page 9 du point 19 des conclusions dans l'affaire Astellas Pharma. La période de 10 ans peut être portée à 11 ans dans les conditions prévues au dernier alinéa de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83.

[12] Il a été observé que « [l]a longueur de la période de protection réglementaire des données et la possibilité de recourir à la procédure abrégée d'autorisation de mise sur le marché reflète un équilibre que le législateur de l'Union a décidé d'atteindre entre la protection des entreprises innovatrices et leurs investissements, l'intérêt général dans un marché ouvert à la concurrence et la volonté d'éviter d'inutiles essais sur l'homme ou sur l'animal ». Conclusions de l'avocat général Bobek dans les affaires jointes Novartis Europharm/Commission (C-629/15 P et C-630/15 P, ci-après les « conclusions dans l'affaire Novartis », EU:C:2016:1003, point 61). Voir, également, considérants 9 et 10 de la directive 2001/83, et arrêts du 16 octobre 2003, AstraZeneca (C-223/01, EU:C:2003:546, points 42 et 43), et du 28 juin 2017, Novartis Europharm/Commission (C-629/15 P et C-630/15 P, EU:C:2017:498, point 78).

l'issue de cette procédure pouvait faire l'objet d'un contrôle juridictionnel dans l'un des États membres concernés afin que les juridictions de cet État membre vérifient, en particulier, la détermination correcte de la période de protection des données.

40. Dans le cadre de sa réponse par l'affirmative à cette question, la Cour a expliqué que la directive 2001/83 ne prévoit pas l'adoption d'un quelconque acte, que le titulaire d'une AMM pour un médicament de référence peut contester, dans le cadre d'une procédure décentralisée, autre que les AMM nationales délivrées pour le générique en question. Par conséquent, lorsque le titulaire d'une AMM pour un médicament de référence souhaite contester l'issue d'une procédure décentralisée et alléguer un calcul erroné de la période de protection des données, il peut (uniquement) contester l'AMM nationale délivrée pour le médicament générique en question et ne peut le faire que devant les juridictions de l'État membre dont les autorités ont délivré cette AMM [13].

41. Dans le même temps, il résulte de cet arrêt que la possibilité d'intenter une action en justice *doit* être disponible en vertu du droit de l'Union. En effet, la Cour a observé que le titulaire d'une AMM pour un médicament de référence a le droit d'obtenir le respect de la période de protection des données par un demandeur (pour un médicament générique) qui souhaite se prévaloir des données compilées pour ce médicament de référence. La Cour a expliqué que ce droit découle de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, qui précise les modalités de cette période. L'obligation de conférer à ce droit une protection juridictionnelle, en droit de l'Union, découle alors de l'article 47 de la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (ci-après la « Charte ») [14].

42. Pour parvenir à cette conclusion, la Cour s'est fondée sur son précédent arrêt, rendu dans l'affaire Olainfarm [15]. Dans cet arrêt, la Cour a confirmé l'existence du droit du titulaire d'une AMM d'un médicament de référence de contester, dans un contexte procédural et factuel différent, les conditions dans lesquelles une AMM pour un médicament générique a été accordée (ce droit et, par conséquent, la qualité pour agir du titulaire avaient, dans cette affaire, été rejetés par les autorités nationales compétentes).

43. À la différence des arrêts susmentionnés, la question concernant la portée du contrôle juridictionnel est autre en l'espèce.

44. L'arrêt Astellas Pharma portait sur la question de savoir si les juridictions nationales pouvaient vérifier la détermination de la période de protection des données. En revanche, dans la présente affaire, la juridiction de renvoi demande si la portée du contrôle juridictionnel effectué dans un État membre (qui est impliqué dans une procédure décentralisée sans être l'État membre de référence) s'étend à la vérification du point de savoir si le médicament pour lequel une AMM a été demandée est un « médicament générique » au sens de la directive 2001/83 et, par conséquent, s'il pouvait légalement être recouru à la procédure abrégée (qui s'applique uniquement à l'autorisation de médicaments génériques).

45. La réponse à la première question posée nécessite, dès lors, qu'il soit vérifié si la conclusion tirée dans l'arrêt Astellas Pharma concernant la compétence des juridictions nationales de contrôler la détermination de la période de protection des données vaut pour des situations dans lesquelles le contrôle juridictionnel porte sur une question de droit différente.

[13] Arrêt Astellas Pharma, points 38 et 39.

[14] Arrêt Astellas Pharma, points 35 à 38.

[15] Arrêt du 23 octobre 2014, Olainfarm (C-104/13, ci-après l'« arrêt Olainfarm », EU:C:2014:2316, points 38 à 40).

B. Le contrôle juridictionnel en cause dans les circonstances de l'affaire au principal

46. En vue de répondre à la question, telle qu'elle a été résumée ci-avant (2), il est nécessaire de clarifier une question préliminaire qui a fait l'objet d'une discussion approfondie au cours de l'audience. Pour rappel, les conclusions auxquelles la Cour est arrivée dans ses arrêts dans l'affaire Astellas Pharma et, antérieurement, dans l'affaire Olainfarm, en ce qui concerne l'accès au contrôle juridictionnel, étaient fondées sur le *droit* que les requérantes dans ces affaires tiraient de la directive 2001/83 (droit d'obtenir le respect de la période de protection des données). Cela a conduit à une discussion, dans la présente procédure, sur la question de savoir si la directive 2001/83 permet effectivement le contrôle juridictionnel de l'issue d'une procédure décentralisée lorsque les requérantes ne cherchent pas à protéger un quelconque droit qui en résulte (indépendamment de la portée, au fond, d'un tel contrôle juridictionnel) (1).

1. Une question préliminaire : peut-il y avoir un contrôle juridictionnel en l'absence d'un droit découlant de la directive 2001/83 ?

47. J'observe que, à la différence de la situation ayant conduit à l'arrêt Astellas Pharma, les requérantes au principal ne sont pas titulaires de l'AMM du médicament de référence concerné. Elles ne sont pas, non plus, titulaires de l'AMM dont la légalité est en cause dans l'affaire au principal. Au lieu de cela, elles sont titulaires de deux AMM pour des médicaments qui sont en concurrence avec le médicament en cause au principal (étant donné que, comme je l'ai déjà expliqué, ces AMM concernent deux médicaments biosimilaires du même produit de référence que celui invoqué pour le médicament en cause au principal) [16].

48. Parmi les raisons qui ont amené ces requérantes à introduire un recours figure le désavantage économique qu'elles prétendent avoir subi du fait de l'approbation de l'AMM en cause. Elles se réfèrent, en particulier, aux conditions prévues par le droit national concernant la substituabilité des médicaments en cause qui implique, selon elles, que, dans les pharmacies, le médicament en cause au principal peut se substituer à son médicament de référence, alors que tel n'est pas le cas en ce qui concerne les biosimilaires qu'elles commercialisent. Elles soutiennent qu'il en résulterait une concurrence déloyale.

49. Dans cette perspective, il est certes difficile de comprendre quel droit tiré du droit de l'Union et, plus spécifiquement de la directive 2001/83, apparenté au droit découlant de l'article 10, paragraphe 1, de cette directive dont il est discuté dans les arrêts Astellas Pharma et Olainfarm, les requérantes au principal chercheraient, ou pourraient chercher, à protéger dans les circonstances de l'affaire au principal. En effet, la procédure d'autorisation en cause au principal concerne avant tout Biogaran (en tant que partie qui l'a initiée en vue d'obtenir une AMM pour le médicament en cause au principal). Elle concerne également Lilly Nederland en tant que titulaire de l'AMM du médicament de référence sur lequel se fonde Biogaran aux fins de la procédure abrégée.

50. Biogaran et la Commission soutiennent que, étant donné qu'il n'existe aucun droit (au titre du droit de l'Union) que les requérantes au principal peuvent chercher à protéger, la directive 2001/83 exclut leur accès à un contrôle juridictionnel. Laboratoires Eurogenerics, Lilly et le gouvernement français adoptent la position opposée, soutenant, en substance, que l'existence d'un tel droit n'est pas une condition préalable pour qu'un contrôle juridictionnel soit disponible.

[16] J'aborderai plus en détail ultérieurement la notion de « médicaments biosimilaires ».

51. Je suis d'accord avec la seconde position.

52. Il est vrai que l'accent mis par la Cour, dans ses arrêts Astellas Pharma et Olainfarm, sur l'existence du droit des requérantes (découlant de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83), pour parvenir à sa conclusion sur l'accès à un contrôle juridictionnel peut, en effet, donner l'impression que, dans les circonstances de l'affaire au principal, l'accès aux juridictions est, de même, subordonné à l'existence d'un tel droit (ou autre droit similaire) résultant de la directive 2001/83. Toutefois, une telle conclusion serait erronée étant donné que la pertinence de l'existence d'un droit au titre de cette directive pour la conclusion tirée dans ces arrêts doit être appréciée à la lumière des questions spécifiques abordées par la Cour.

53. Je rappelle que, dans l'arrêt Olainfarm, la Cour a précisé que l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, lu en combinaison avec l'article 47 de la Charte, *s'oppose* à ce que les États membres empêchent le titulaire d'une AMM d'un médicament de référence d'accéder aux juridictions nationales en lui refusant la qualité pour agir. De manière similaire, ce qui résulte de l'arrêt Astellas Pharma est que le droit à une protection juridictionnelle ne saurait, fondamentalement, être exclu, par la complexité de la procédure décentralisée (à savoir par le fait qu'une AMM nationale donnée constitue la seconde étape de cette procédure, dont le contenu est prédéterminé par l'accord général auquel sont parvenues les instances compétentes des États membres concernés).

54. Toutefois, l'obligation, en droit de l'Union, d'assurer la protection juridictionnelle du droit susmentionné ne signifie pas que l'absence d'un droit découlant du droit de l'Union fait automatiquement obstacle à ce que les États membres accordent un accès aux juridictions, dans le cadre d'une procédure décentralisée, à des parties telles que les requérantes au principal. Une telle conclusion ne pourrait être tirée que sur la base des dispositions de la directive 2001/83 ou de la déduction qu'un certain aspect spécifique du contrôle juridictionnel prévu dans un État membre donné entrave l'efficacité de la procédure décentralisée en tant que telle.

55. Tout d'abord, la directive 2001/83 est muette sur cette question. Elle ne contient aucune disposition concernant les recours juridictionnels, et encore moins leur nature, que les États membres seraient obligés (ou seulement autorisés) à mettre en place en rapport avec les décisions adoptées à l'issue des procédures régies par cette directive. Par conséquent, en l'absence de règles de droit de l'Union à ce sujet, il appartient aux États membres, dans le cadre de leur autonomie procédurale, de décider des règles relatives à la qualité pour agir en annulation, comme l'a, en substance, observé le gouvernement français [17].

56. Je relève qu'une série d'intérêts légitimes peuvent exister et être reconnus à cet égard, allant d'intérêts économiques à des considérations de santé publique [18]. Le gouvernement français a expliqué que la recevabilité de la demande au principal (qui apparaît être incontestée dans ce litige) est fondée sur l'effet direct et individuel de l'AMM en cause sur les titulaires des AMM des biosimilaires en leur qualité de concurrents du titulaire de l'AMM du médicament en cause au principal.

[17] Dans le même ordre d'idées, l'avocat général Wahl a commencé son analyse dans ses conclusions dans l'affaire Olainfarm (C-104/13, EU:C:2014:342, point 43) en déterminant si le droit de contester l'AMM d'un générique pouvait être inféré du droit de l'Union ou si cette question restait du ressort du droit national.

[18] Je renvoie, par analogie, aux observations que j'ai formulées, en ce qui concerne la notion d'« intérêt légitime » en droit de l'Union, dans mes conclusions dans l'affaire Nicoventures Trading e.a./Commission (C-731/23 P, EU:C:2025:435, point 30). J'ai expliqué que ce terme ne se réfère pas à des droits subjectifs stricto sensu, mais « vise les situations dans lesquelles le droit de l'Union garantit au requérant une liberté ou lui confère un pouvoir ou une immunité », ce qui inclut donc également les intérêts économiques.

57. Je n'identifie pas de raison de considérer qu'une telle solution procédurale entrave l'efficacité du système d'autorisation introduit par la directive 2001/83, et celle de la procédure décentralisée en particulier [19].

58. Cette conclusion demeure et n'est pas modifiée par l'argument de la Commission appelant essentiellement à la cohérence des règles relatives à la qualité pour agir qui devrait exister, selon elle, dans le cadre de la procédure centralisée d'autorisation, d'une part, et dans le cadre des procédures « horizontales » d'autorisation, d'autre part. Plus spécifiquement, la Commission fait valoir que, si le médicament en cause au principal avait fait l'objet d'une procédure centralisée au titre du règlement nº 726/2004, la décision qui en aurait résulté aurait pu être contestée devant les juridictions de l'Union (seulement) dans le cadre d'une procédure en annulation au titre de l'article 263 TFUE. La Commission a, en outre, exprimé le point de vue selon lequel, dans de telles circonstances, il serait improbable que les parties, telles que les requérantes au principal, satisfassent au critère de l'affectation directe qui s'applique, entre autres, dans ce contexte aux parties privées autres que les destinataires de l'acte attaqué [20].

59. Sans préjudice de la question du locus standi en vertu de l'article 263 TFUE, je reconnais certainement la différence dans les conditions de la qualité pour agir qui peut apparaître lorsque les deux types principaux de procédure d'autorisation (centralisée et nationale) sont comparés (en fonction des règles de procédure nationales considérées). Toutefois, comme cela a déjà été observé, les règles relatives à la qualité pour agir régissant l'accès aux juridictions nationales relèvent, en l'absence de règles de l'Union, du droit national. Cela peut, bien entendu, conduire à des divergences, mais ces divergences sont simplement la conséquence de l'état actuel du droit de l'Union et peuvent, au mieux, servir de considération de lege ferenda pour l'action future potentielle du législateur de l'Union. En revanche, aussi louable que soit l'objectif de cohérence, il ne constitue pas une raison suffisante pour limiter la compétence des États membres dans des domaines dans lesquels le législateur de l'Union n'est pas intervenu jusqu'ici.

60. Pour résumer, lorsque, d'une part, un requérant cherche à mettre en œuvre un droit découlant, dans le présent contexte, de la directive 2001/83, le droit de l'Union impose aux États membres de donner à un tel requérant accès à la voie de droit pertinente devant les juridictions nationales (le droit de poursuivre l'annulation de l'AMM). Lorsque, d'autre part, un requérant ne cherche pas à mettre en œuvre un quelconque droit découlant du droit de l'Union, c'est aux États membres qu'il appartient de décider s'il existe un droit de contester une AMM.

61. Ayant exposé ces considérations, je vais, à présent, aborder la première question posée, qui vise à obtenir une clarification des limites possibles à la portée, sur le fond, du contrôle juridictionnel de l'issue d'une procédure décentralisée.

2. La portée du contrôle juridictionnel

62. Par la première question posée, la juridiction de renvoi cherche à ce qu'il soit clarifié si une juridiction d'un État membre impliqué dans une procédure décentralisée régie par les articles 28 et 29 de la directive 2001/83, sans être l'État membre de référence, peut contrôler si la procédure

[19] Cet aspect diffère, bien entendu, de la question de savoir si le système de la procédure décentralisée permet un contrôle *administratif* national de l'issue de cette procédure. La Cour a abordé cette question dans l'arrêt Astellas Pharma (points 25 à 32) et a conclu par la négative.

[20] Je rappelle que, aux termes de l'article 263 TFUE, quatrième alinéa, « [t]oute personne physique ou morale peut former [...] un recours contre les actes dont elle est le destinataire *ou qui la concernent directement et individuellement* » (c'est moi souligne).

décentralisée a été menée dans le respect des dispositions de cette directive et si la mise sur le marché du médicament en cause présente un risque potentiel grave pour la santé publique au sens de l'article 29, paragraphe 1, de cette directive.

63. Les parties et autres personnes intéressées à la présente procédure ont adopté des positions quelque peu divergentes à cet égard.

64. D'une part, Biogaran fait valoir, en substance, que le contrôle juridictionnel national ne saurait s'étendre au-delà des éléments non scientifiques de l'affaire, tels que l'expiration de la période de protection des données (en cause dans l'arrêt Astellas Pharma).

65. Selon le gouvernement français, outre les aspects formels, le juge national doit également être en mesure de vérifier si la mise sur le marché du médicament en cause constitue un risque potentiel grave pour la santé publique au sens de l'article 29 de la directive 2001/83.

66. D'autre part, Laboratoires Eurogenerics, Lilly, le gouvernement estonien et la Commission sont d'avis que, en substance, la portée du contrôle juridictionnel auquel peuvent se livrer les juridictions nationales couvre les conditions pour que la procédure décentralisée s'applique (telles que prévues, en particulier, à l'article 10 de la directive 2001/83). Laboratoires Eurogenerics indique, en outre, que la portée du contrôle juridictionnel s'étend à tous les éléments d'une procédure décentralisée qui peuvent concerner un risque potentiel grave pour la santé publique au sens de l'article 29 de la directive 2001/83. En revanche, la Commission est d'avis qu'il pourrait être considéré qu'un contrôle juridictionnel portant sur cette question est exclu compte tenu du mécanisme spécifique que l'article 29 introduit pour la résolution de toute question de ce type.

67. À la lumière de ces positions différentes, je souhaite expliquer la question précise au sujet de laquelle la juridiction de renvoi cherche à obtenir des éclaircissements.

68. Bien que la première question soit formulée en des termes généraux (en ce qu'elle interroge sur la possibilité de contrôler la conformité de la procédure en cause avec les dispositions de la directive 2001/83), et bien qu'elle mentionne tout particulièrement la possibilité de contrôler si la mise sur le marché du médicament présente un risque potentiel grave pour la santé publique, il est clair, selon moi, que, comme Lilly le relève, en substance, la question à laquelle la juridiction de renvoi est confrontée est plus étroite et plus simple.

69. Premièrement, les circonstances de l'espèce révèlent que la question à clarifier est celle de savoir si la juridiction nationale peut contrôler l'application de la notion de « médicament générique » dans le cadre d'une procédure décentralisée et abrégée afin de déterminer si cette condition d'application de la procédure abrégée est remplie. Deuxièmement, il ressort de la décision de renvoi que c'est l'éventualité même que cela ait pu ne pas être le cas qui entraîne, selon la juridiction de renvoi, un risque potentiel grave pour la santé publique. En effet, comme cela a été expliqué précédemment, lorsqu'un demandeur souhaite mettre sur le marché un médicament générique, il n'est pas tenu de procéder à des essais précliniques et cliniques, mais peut, au lieu de cela, se référer aux résultats existants de tels essais relatifs au médicament de référence pertinent. Par conséquent, s'il apparaît qu'un médicament a été considéré, à tort, comme un générique, cela signifie qu'il a été mis sur le marché (au terme de la procédure abrégée) alors que certains des éléments requis pour prouver son efficacité et sa sécurité ont été illégalement omis.

70. Il en résulte que la question à clarifier est celle de savoir si la directive 2001/83 permet à une juridiction nationale d'un État membre concerné de contrôler la légalité d'une AMM qui a été délivrée pour un médicament à l'issue d'une procédure décentralisée et abrégée, dans la mesure où il est affirmé que n'étaient pas remplies les conditions pour qu'un médicament soit considéré comme un médicament générique au titre de la directive 2001/83.

71. Partageant le point de vue de Laboratoires Eurogenerics, de Lilly, des gouvernements intervenant à la procédure ayant adopté une position sur la question ainsi que de la Commission, je considère que cette question appelle une réponse affirmative.

72. Dans le même ordre d'idées que mes observations sur les règles nationales relatives à la *qualité pour agir* en annulation, le silence des règles applicables du droit de l'Union, à savoir, dans le présent contexte, des articles 28 et 29 de la directive 2001/83, sur la question des recours juridictionnels devant être disponibles pour contrôler une AMM adoptée à l'issue d'une procédure décentralisée d'autorisation implique que la *portée* de ces recours relève de l'autonomie procédurale reconnue aux États membres dans de telles circonstances. Cette conclusion s'applique a fortiori dans une affaire telle que celle en l'espèce, dans laquelle les requérantes ne cherchent pas à mettre en œuvre un quelconque droit spécifique découlant du droit de l'Union (ce qui rendrait obligatoire l'existence d'un contrôle juridictionnel).

73. Cette position n'est pas modifiée par les divers arguments soulevés dans le cadre de la présente procédure.

74. *Premièrement*, Biogaran avance, en substance, un risque de jugements contradictoires.

75. Pour répondre à cet argument, je dois rappeler que la Cour a précisé dans l'arrêt Astellas Pharma que la requérante ne peut contester (avec succès), devant les juridictions d'un État membre donné, que l'AMM adoptée par les autorités *du même* État membre. En revanche, elle ne saurait contester une AMM délivrée par un autre État membre [21]. Par conséquent, le contrôle juridictionnel de l'issue d'une procédure décentralisée doit, ou peut, être disponible (selon les circonstances) dans chacun des États membres concernés par la procédure décentralisée et ne peut s'étendre qu'à l'AMM adoptée par les autorités de l'État membre en question.

76. Cela crée, certes, un risque de résultats divergents (quant au point de savoir si la validité des différentes AMM nationales délivrées dans le cadre de la même procédure décentralisée sera confirmée par les juridictions) [22]. Il est également vrai que ce risque est plus grand lorsque le droit national prévoit des conditions moins strictes en ce qui concerne la qualité pour agir. Toutefois, ce risque est le corollaire nécessaire du système tel qu'il est conçu actuellement. Il ne saurait servir d'argument qui limiterait, en l'absence de règles harmonisées, la compétence des États membres pour prévoir les règles concernant la qualité pour agir en annulation qu'ils jugent nécessaires (à condition, bien entendu, que d'autres règles plus générales du droit de l'Union soient respectées).

77. *Deuxièmement*, je ne suis pas convaincu par les arguments avancés par le gouvernement français, selon lesquels, il devrait, en somme, exister « un parallélisme » entre la portée du contrôle administratif « intégré » dans la procédure décentralisée et celle du contrôle juridictionnel ultérieur. Le contrôle administratif et le contrôle juridictionnel sont différents. Le

[21] Arrêt Astellas Pharma, points 40 et 41.

[22] Cet aspect a été analysé dans les conclusions dans l'affaire Astellas Pharma, points 91 à 109.

simple fait que toute objection dans le cadre de la procédure décentralisée soit limitée au motif tiré de l'existence d'un « risque potentiel grave pour la santé publique » au sens de l'article 29 de la directive 2001/83 ne signifie pas que le contrôle juridictionnel devrait avoir la même portée [23].

78. En outre, la Cour a précisé dans l'arrêt Astellas Pharma, comme l'a rappelé Lilly, que la compétence des autorités nationales dans le cadre d'une procédure décentralisée ne se limite pas à l'examen d'un « risque potentiel grave pour la santé publique », mais s'étend à la vérification que les conditions préalables requises pour le recours à la procédure abrégée sont remplies [24].

79. Comme la Commission le souligne, il y a, en substance, deux conditions préalables de ce type, telles que prévues à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 : i) l'expiration de la période de protection des données et ii) l'existence d'un médicament générique. Par conséquent, même si l'argument relatif au « parallélisme » entre la portée du contrôle administratif et celle du contrôle juridictionnel (qui doit refléter, mais ne saurait aller au-delà de la portée de la vérification par les autorités administratives dans le cadre de la procédure décentralisée) devait être accepté, il conduirait à la conclusion que l'accès au contrôle juridictionnel devrait être accordé, étant donné que le contrôle juridictionnel réclamé dans l'affaire au principal concerne la vérification de la seconde de ces deux conditions préalables.

80. *Troisièmement*, je ne suis pas, non plus, convaincu par un autre argument, avancé par le gouvernement français, selon lequel le contrôle juridictionnel devrait respecter l'issue de la procédure décentralisée pour des motifs de reconnaissance mutuelle et de confiance mutuelle. Sans qu'il soit nécessaire d'aborder la question de savoir dans quelle mesure le système existant de procédure décentralisée repose effectivement sur ces deux principes au *stade administratif* [25], je ne pense pas qu'un tel principe impose de quelconques limites à la portée du contrôle juridictionnel national de l'issue de cette phase. Le caractère technique des questions à trancher dans le cadre de la procédure décentralisée peut certainement impliquer un degré moindre d'intensité du contrôle juridictionnel (qui peut être limité aux erreurs manifestes, etc.) [26]. Néanmoins, il peut difficilement conduire à une conclusion selon laquelle certains des éléments de la prise de décision administrative devrait demeurer hors de la portée du contrôle juridictionnel.

81. *Quatrièmement*, loin de miner l'efficacité de la procédure décentralisée, un contrôle juridictionnel s'étendant à la question en cause en l'espèce contribue à l'un des objectifs de la directive 2001/83, à savoir la protection de la santé publique, comme le souligne le gouvernement estonien. Cet objectif est, selon le considérant 2 de cette directive, l'« objectif essentiel » de toute règle régissant la production, la distribution et l'utilisation des médicaments.

82. Je rappelle que le recours à la procédure abrégée dispense le demandeur de l'obligation de présenter les résultats des essais précliniques et cliniques. Toutefois, comme cela a été indiqué précédemment, s'il a été supposé, à tort, que le médicament concerné constitue un générique d'un médicament de référence, cela conduira à une situation dans laquelle un médicament est mis sur le marché sans essais précliniques et cliniques suffisants. Par conséquent, la possibilité

[23] Indépendamment de la manière dont la portée de ce motif est comprise. Voir, à ce sujet, conclusions dans l'affaire Astellas Pharma, points 74 et 75.

[24] Arrêt Astellas Pharma, points 28 et 29.

[25] Pour un point de vue sceptique sur cette question (à la lumière des caractéristiques spécifiques de la procédure décentralisée), voir conclusions dans l'affaire Astellas Pharma, points 50 à 54.

[26] Voir, par analogie et de manière générale, sur le niveau (intensité) de contrôle juridictionnel, conclusions dans l'affaire BCE/Crédit lyonnais (C-389/21 P, EU:C:2022:844, points 42 à 45).

pour les juridictions nationales de contrôler si la notion de « médicament générique » a été correctement appliquée devrait contribuer à la réalisation de l'objectif de protection de la santé publique.

83. *Enfin*, je relève que, par sa première question, la juridiction de renvoi demande également si un tel contrôle peut être effectué par les juridictions d'un État membre qui n'a pas agi en tant qu'État membre *de référence* dans le cadre d'une procédure décentralisée donnée. Je comprends, comme le gouvernement néerlandais l'a observé, que la juridiction de renvoi demande, en substance, si le contrôle juridictionnel, dans le contexte susmentionné, devrait être réservé aux juridictions de l'État membre de référence (en raison du rôle spécifique joué par cet État dans l'élaboration des documents relatifs au produit) ou si les juridictions des États membres concernés peuvent également être saisies à cet égard.

84. Je considère que la réponse à cette question découle de l'arrêt Astellas Pharma.

85. Comme cela a été relevé ci-dessus, la Cour a jugé, dans cet arrêt, que le contrôle juridictionnel (de la détermination de la période de protection des données) devait être possible dans l'État membre concerné. Dans le même temps, elle a exclu la possibilité pour la même requérante de contester, devant les juridictions de l'État membre concerné, une AMM délivrée par les autorités d'un autre État membre[27]. Ainsi, lorsqu'un droit tiré du droit de l'Union est en jeu, un contrôle juridictionnel doit être possible dans chacun des États membres concernés par une procédure décentralisée donnée. A fortiori, lorsqu'un tel droit n'est pas en jeu et que la question relève de l'autonomie procédurale des États membres, la directive 2001/83 ne réserve pas la possibilité d'un contrôle juridictionnel aux juridictions de l'État membre de référence.

86. Cet examen m'amène à conclure que les articles 28 et 29 de la directive 2001/83 doivent être interprétés en ce sens qu'ils ne font pas obstacle à ce qu'une juridiction d'un État membre concerné par une procédure décentralisée d'[AMM] sans être l'État membre de référence, qui est compétente pour connaître d'un recours dirigé contre la décision d'octroi d'une AMM adoptée par l'autorité compétente de cet État membre, vérifie si le médicament dont la mise sur le marché a été autorisée peut être considéré comme un « médicament générique » au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83.

87. Je vais, à présent, aborder la question de savoir si cette notion peut s'appliquer à un médicament chimique, lorsque le demandeur de la procédure abrégée se fonde sur un médicament de référence qui a été développé par voie biologique.

C. Un médicament chimique peut-il être un générique d'un médicament biologique ?

88. Par sa seconde question, la juridiction de renvoi demande si la procédure abrégée (qui est réservée aux génériques) peut s'appliquer lorsque le médicament pour lequel une AMM est demandée a été obtenu par synthèse chimique, alors que le médicament de référence pertinent a été obtenu par voie biologique.

89. Je rappelle que, dans l'affaire au principal, il est soutenu que l'AMM délivrée pour le médicament en cause repose sur une base illégale parce que l'une des conditions du recours à la procédure abrégée, à l'issue de laquelle cette AMM a été délivrée, n'était pas remplie (étant donné qu'il est soutenu que ce médicament ne saurait être considéré comme un générique du

[27] Arrêt Astellas Pharma, point 40.

médicament de référence invoqué). Cela nécessite d'exposer ce qui différencie, de manière générale, les médicaments chimiques et biologiques (1), avant d'apprécier si, à la lumière des règles prévues par la directive 2001/83, ces différences s'opposent à ce que la procédure abrégée s'applique à une « situation mixte » telle que celle en cause au principal (à savoir une situation qui implique un médicament chimique présenté comme un générique d'un médicament de référence biologique) (2).

1. Médicaments biologiques v. médicaments chimiques

90. Il mérite d'être souligné que, comme l'a expliqué Lilly lors de l'audience, les médicaments peuvent généralement être divisés entre ceux qui sont obtenus par synthèse chimique (médicaments chimiques), d'une part, et ceux qui proviennent de sources biologiques, à savoir les médicaments biologiques, d'autre part [28]. Cela étant dit, la directive 2001/83 utilise, en principe, le terme général de « médicament » [29] tout en distinguant (et en définissant) uniquement la catégorie des « médicaments biologiques » comme étant des produits « dont la substance active est une substance biologique » [30].

91. Il résulte de la discussion dans la présente procédure que les substances actives biologiques, lorsqu'elles sont comparées à des produits contenant des substances actives produites chimiquement (parfois désignées médicaments « à petites molécules » [31]), sont généralement constituées de structures moléculaires plus grandes et plus complexes. Des méthodes plus sophistiquées sont nécessaires pour étudier leurs propriétés en vue d'obtenir une autorisation pour les médicaments qui les contiennent [32]. En outre, les substances biologiques sont fabriquées en utilisant des organismes vivants, qui, par définition, varient. La substance active biologique qui en résulte se caractérise, dès lors, souvent par un certain degré de variabilité inhérente, appelée « microhétérogénéité » [33].

92. Ce terme décrit, pour l'exprimer en des termes simples, de légères modifications de la structure moléculaire, qui empêchent que les médicaments biologiques soient reproduits de manière identique [34]. Ces différences mineures peuvent exister au sein d'un même lot ou entre différents lots d'un même médicament biologique [35]. Comme je le comprends, elles

[28] Voir, à cet effet, Agence européenne des médicaments (EMA), « Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Product – or population-specific considerations II : Biological medicinal products », 4 août 2016, EMA/168402/2014 Corr, p. 5, section P.II.A.1.

[29] Défini à l'article 1er, point 2, de la directive 2001/83 comme étant « a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».

[30] Voir section 3.2.1.1.(b) dans le module 3 de la partie I de l'annexe I de cette directive. Voir, également, EMA, Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union, p. 5.

[31] Commission, « What you need to know about biosimilar medicinal products – Process on corporate responsibility in the field of pharmaceuticals – Access to Medicines in Europe – A consensus information document », 2013, p. 5 et 8 (ci-après le « Document d'information de consensus sur les médicaments biosimilaires »).

[32] Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union, p. 6.

[33] Ibid.

[34] Leur variabilité est illustrée par les protéines glycosylées. Ces protéines contiennent des groupements de sucre ou hydrate de carbone attachés au squelette de la protéine, qui peuvent différer entre les molécules individuelles de la même protéine. Voir Document d'information de consensus sur les médicaments biosimilaires, p. 8. Pour des exemples sous la forme de graphiques, voir Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union, p. 6.

[35] Voir, pour une explication plus détaillée, Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union, p. 6.

correspondent à une « impureté » qui peut, toutefois, être admise à condition qu'elle demeure dans une fourchette acceptable pour garantir une sécurité et une efficacité constantes du médicament concerné, et soit donc « non significative cliniquement » [36].

93. Néanmoins, Lilly a relevé au cours de l'audience que la microhétérogénéité, inhérente aux médicaments biologiques, peut contribuer à la tolérabilité des médicaments lors de leur administration. Tandis qu'il appartient, bien entendu, aux experts de se prononcer sur cette question dans chaque cas individuel, il semble que la microhétérogénéité ne se produise, en principe, pas dans les médicaments chimiques parce que la synthèse chimique peut donner lieu à la reproduction de la même molécule identique, tant en termes de composition que de structure spatiale de la molécule [37].

94. Cela étant dit, la discussion au cours de l'audience révèle que cette différence (typique) entre les médicaments biologiques et les médicaments chimiques pourrait ne pas être pertinente dans l'affaire au principal. En effet, le gouvernement néerlandais a relevé que la molécule du tériparatide (la substance active en cause au principal) est homogène. Par conséquent, selon ce gouvernement, aucune microhétérogénéité ne se produit et, indépendamment de la question de savoir si le tériparatide est obtenu par synthèse chimique ou par procédé biologique, sa structure moléculaire est la même. Cela semble être cohérent avec l'observation de Biogaran selon laquelle le tériparatide est une molécule biologique simple qui peut être synthétisée par un processus chimique. Ces éléments de la discussion indiquent, par conséquent, que le cas du tériparatide est assez particulier (ce qui peut être la raison pour laquelle sa synthèse chimique était, en fait, possible) [38].

95. Il appartient, bien entendu, à la juridiction de renvoi de vérifier si la description et la compréhension qui en est faite reflétées ci-dessus sont correctes. Je note que la décision de renvoi ne contient aucune information en ce sens et que les préoccupations de la juridiction de renvoi sont exprimées en des termes généraux, tandis qu'il est fait référence à la variabilité inhérente (en général) des médicaments biologiques pour décrire l'argument que les requérantes au principal ont avancé devant cette juridiction.

96. Dans cette optique, j'aborderai la seconde question préjudicielle en partant du principe qu'elle interroge sur l'implication des différences dans le procédé de fabrication sur la possibilité d'appliquer la procédure abrégée à une demande d'AMM pour un médicament présenté comme un générique qui a été produit chimiquement, lorsque le médicament de référence sur lequel elle se fonde est biologique (indépendamment de toute microhétérogénéité concrète observée).

2. Procédé de fabrication des médicaments concernés et applicabilité de la procédure abrégée

97. Aux fins de l'examen de la question résumée ci-dessus, je me pencherai sur le libellé des dispositions pertinentes de la directive 2001/83 (a), sur le contexte dans lequel elles s'inscrivent (b) et sur les objectifs de la directive 2001/83 (c).

[36] Ibid., p. 6 et 8.

[37] Voir, en ce sens, Document d'information de consensus sur les médicaments biosimilaires, p. 8 et suiv. ; Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union, p. 10. La Commission a observé, lors de l'audience, qu'une légère variabilité peut également se produire dans le cas des médicaments chimiques.

[38] Voir, également, Mrozovski, J.-M., « Tériparatide, l'exception générique des biosimilaires – Teriparatide, the generic exception for biosimilars », *Actualités pharmaceutiques*, vol. 61, n° 617, 2022, p. 45 et 46.

a) Analyse textuelle

98. Comme le font observer Biogaran, les gouvernements français, néerlandais et estonien ainsi que la Commission, en substance, les dispositions pertinentes de la directive 2001/83 n'imposent aucune exigence en ce qui concerne le procédé de fabrication par lequel les médicaments ont été obtenus et, par conséquent, en ce qui concerne la nature de la substance active – chimique ou biologique – que le médicament de référence et le médicament générique doivent contenir, pour que la procédure abrégée s'applique.

99. Premièrement, je rappelle que, selon l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83, le demandeur de la procédure abrégée doit « démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence », sans qu'il soit fait référence au procédé de fabrication des produits concernés.

100. Deuxièmement, la même observation vaut en ce qui concerne la définition d'un « médicament de référence » prévue à l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83, selon laquelle il s'agit d'un médicament autorisé au sens de l'article 6, conformément à l'article 8 de la directive 2001/83 [39].

101. Enfin, il en va de même en ce qui concerne la définition d'un « médicament générique » prévue à l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83, qui indique qu'il s'agit d'« un médicament qui a la *même composition qualitative et quantitative en substances actives* et la *même forme pharmaceutique* que le médicament de référence et dont la *bioéquivalence* avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité » [40].

102. J'aborderai ces trois composantes dans l'ordre de la complexité qu'elles apportent à la présente procédure, en commençant par la moins complexe.

103. En ce qui concerne, premièrement, la condition relative à la *forme pharmaceutique*, aux fins de déterminer si la procédure abrégée s'applique, la Cour a jugé qu'il y a lieu de tenir compte de la forme sous laquelle le médicament est présenté et de la forme sous laquelle il est administré, y compris sa forme physique [41]. La position qui précède ne donne, selon moi, aucune indication selon laquelle elle exclurait le respect de cette condition dans une « situation mixte » telle que celle en l'espèce. Je note également qu'il n'y a aucune allégation du contraire dans la présente procédure.

104. En ce qui concerne, deuxièmement, la condition relative à la *bioéquivalence*, je note que cette condition est considérée comme étant remplie lorsque « le médicament générique et le médicament de référence libèrent la substance active dans l'organisme à la même vitesse et dans la même mesure dans des conditions similaires » [42].

[39] Je rappelle qu'il s'agit de dispositions générales fixant, en résumé, les conditions dans lesquelles les médicaments peuvent être mis sur le marché.

[40] C'est moi qui souligne. Cette disposition contient d'autres éléments détaillant ces trois composantes principales et j'y reviendrai plus en détail ci-après.

[41] Voir arrêt du 29 avril 2004, Novartis Pharmaceuticals (C-106/01, EU:C:2004:245, point 40).

[42] Guide d'information sur les médicaments biosimilaires dans l'Union, p. 11 et 34. EMA, « Questions and answers on generic medicines », 2012, p. 2. Il a été fait une référence à une définition similaire, donnée dans les documents non contraignants *(soft law)* concernés rédigés par la Commission, dans l'arrêt du 3 décembre 1998, Generics (UK) e.a. (C-368/96, ci-après l'« arrêt Generics », EU:C:1998:583, point 31).

105. Compte tenu de ce qui précède et des termes généraux dans lesquels la condition en cause est exprimée (« dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité »), je ne vois aucune raison, en droit, pour laquelle cette bioéquivalence ne saurait, en soi, être démontrée dans une situation « mixte » telle que celle en l'espèce.

106. Je note que Lilly observe qu'aucune étude de bioéquivalence n'a été fournie par Biogaran pour le médicament en cause au principal. Sur ce point, Biogaran a observé qu'il a effectivement été conclu, dans la procédure décentralisée en cause, que l'obligation de fournir une telle étude pouvait être levée en raison de l'administration parentérale du médicament en cause [43].

107. À cet égard, conformément à l'article 10, paragraphe 2, sous b), dernière phrase, de la directive 2001/83, le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il « peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées ».

108. J'observe, en outre, que, en vertu des lignes directrices pertinentes adoptées par l'Agence européenne des médicaments (EMA), les études de bioéquivalence ne sont généralement pas requises pour les médicaments qui sont injectés [44], ce qui semble être le cas du médicament en cause. Dans le même temps, les lignes directrices existantes de l'EMA semblent concerner soit la bioéquivalence entre deux produits chimiques, soit, dans le cas des biosimilaires, la comparabilité de deux médicaments biologiques [45]. Un scénario mixte, tel que celui en l'espèce, ne semble pas avoir été expressément envisagé, comme Biogaran l'a, elle aussi, observé.

109. Cela étant dit, j'ai déjà expliqué que la question abordée par la juridiction de renvoi dans la présente affaire ne concerne aucune circonstance spécifique à la procédure d'autorisation en cause, en dehors de la différence dans le procédé de fabrication des médicaments concernés. Par conséquent, et en l'absence de tout doute exprimé par la juridiction de renvoi quant à la compatibilité des conditions dans lesquelles l'exigence de fournir ces études a (à ce qu'il semble) été levée, cet aspect de l'affaire ne saurait, selon moi, être utilement analysé plus en détail.

110. En ce qui concerne, enfin, la condition tenant à *la même composition qualitative et quantitative en substances actives*, Laboratoires Eurogenerics et Lilly la comprennent, en substance, comme exigeant l'identité moléculaire des substances actives, ce qui, selon elles, n'est pas possible dans une situation mixte, telle que celle en l'espèce, en raison des différences dans le procédé de fabrication et de la variabilité inhérente aux médicaments biologiques.

111. Premièrement, comme cela a déjà été noté, tandis que la variabilité inhérente est une caractéristique typique des médicaments biologiques, il se peut qu'elle ne se soit pas produite dans la présente affaire (ce qu'il appartient, de nouveau, à la juridiction de renvoi de vérifier).

[43] L'administration de médicaments par voie parentérale fait référence à l'administration de médicaments par des voies autres que le système digestif, généralement par injection. Voir Soar, J. et Standing, J., « Parenteral drug administration », dans : *Medication Safety – An Essential Guide*, Courtenay, M. et Griffiths, M. (éditeurs), Cambridge University Press, 2009, p. 97 à 112.

[44] EMA, « Guideline on the investigation of bioequivalence », CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010, p. 23.

[45] Ibid. p. 4 : « Le champ d'application est limité aux entités chimiques. Les recommandations relatives à la comparaison des produits biologiques avec les médicaments de référence peuvent être trouvées dans les lignes directrices sur les médicaments biologiques similaires ». Voir également, en ce sens, EMA, « Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : Non-clinical and clinical issues », EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1, 2013 ; EMA, « Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins », EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1, 2016.

112. Deuxièmement, je comprends que, lorsqu'elle existe, la microhétérogénéité susmentionnée affecte la structure moléculaire du médicament biologique. Étant donné qu'une telle microhétérogénéité n'existera, en principe, pas dans un produit chimique, il y aura une différence de structure moléculaire entre les produits comparés.

113. Troisièmement, je ne pense pas qu'une telle différence empêche que la condition tenant à la « même composition qualitative et quantitative en substances actives » soit remplie.

114. À cet égard, je note que la Cour a jugé dans l'arrêt SmithKline [46] que la possibilité d'appliquer la procédure abrégée n'exigeait pas une correspondance moléculaire exacte entre les substances actives des produits en cause, mais devrait plutôt se fonder sur l'action thérapeutique des deux médicaments comparés.

115. Dans l'arrêt rendu dans cette affaire, la Cour a conclu que la condition susmentionnée était remplie, même si la composition des substances actives des deux produits en cause était différente en ce qui concerne les sels utilisés. La Cour s'est fondée sur le fait que le sel différait en sa partie négative, qui était un élément inerte et, par conséquent, non pertinent pour l'action thérapeutique [47].

116. Je note également que la définition prévue à l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83 (à la suite de l'arrêt dans cette affaire) contient la clarification selon laquelle « [l]es différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité ». Dans ce cas, « des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur ».

117. Comme je le comprends, une différence de sels, d'esters, d'éthers ou d'isomères qui, en fait, semble être pertinente, en particulier pour les médicaments produits chimiquement [48], conduira à des différences dans la structure moléculaire précise. Toutefois, le législateur considère que cela n'empêche, en principe, pas que la condition tenant à « la même composition qualitative et quantitative en substances actives » soit remplie. Il s'agit plutôt d'un aspect qui peut conduire à la nécessité d'une preuve additionnelle de la sécurité et de l'efficacité, mais qui n'empêche pas qu'un médicament donné soit considéré comme un générique.

118. Cet élément indique encore, selon moi, que le législateur n'exige pas que le générique pour lequel une AMM a été demandée et son médicament de référence aient une structure moléculaire identique. Par conséquent, une éventuelle différence, si elle était établie, due à la

[46] Arrêt du 20 janvier 2005, SmithKline Beecham (C-74/03, ci-après l'« arrêt SmithKline », EU:C:2005:39).

[47] Il est vrai que la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (JO 1965, 22, p. 369), qui a précédé en droit la directive 2001/83, qui s'appliquait ratione temporis aux faits en cause dans cet arrêt, ne contenait pas la notion de « médicament générique », mais se référait à un « produit essentiellement similaire ». Toutefois, la conclusion de la Cour est tout à fait pertinente dans le cadre des règles actuelles étant donné que la notion de « similarité essentielle » a été expliquée par la Cour dans son arrêt Generics en des termes qui ont été ultérieurement adoptés par le législateur pour devenir la première partie de la définition actuelle du « médicament générique » (en ce qui concerne les conditions relatives à la substance active, à la forme pharmaceutique et à la bioéquivalence).

[48] Voir, en ce sens, EMA, « Reflection paper on the chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances », EMA/CHMP/QWP/104223/2015, 2015, p. 4.

microhétérogénéité du produit biologique invoqué comme médicament de référence, n'exclut pas automatiquement l'applicabilité de la procédure abrégée dans une situation telle que celle en l'espèce.

119. Cette conclusion n'est pas contredite par certains éléments du contexte normatif pertinent. En effet, dans la présente procédure, deux dispositions spécifiques de la directive 2001/83 ont été invoquées, que je vais aborder dans les développements qui suivent.

b) Contexte

120. L'une des principales raisons pour lesquelles la seconde question a été déférée concerne l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83. Cette disposition porte sur la catégorie des « médicaments biosimilaires », à savoir les produits biologiques qui sont similaires à un médicament biologique déjà autorisé [49].

121. Je note que, aux termes de cette disposition, « [l]orsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence *ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques*, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis » [50] (en vue d'obtenir une autorisation de mettre un médicament sur le marché).

122. Cette disposition concerne donc un mécanisme d'autorisation qui s'applique spécifiquement dans le cas d'un médicament biologique, pour lequel une AMM a été demandée, qui est similaire à un autre médicament biologique de référence. Laboratoires Eurogenerics et Lilly comprennent cette disposition en ce sens que, a contrario, la procédure abrégée prévue à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 ne s'applique qu'aux médicaments chimiques (à la fois en tant que produits de référence et en tant que produits génériques candidats). Il en résulte, selon elles, qu'un scénario mixte, tel que celui en l'espèce, est exclu du champ d'application de cette disposition, étant donné que les deux procédures, prévues à l'article 10, paragraphes 1 et 4, de la directive 2001/83 respectivement, s'excluent mutuellement (de sorte que la première ne peut jamais s'appliquer lorsqu'un générique proposé se fonde sur un médicament biologique de référence).

123. À l'instar des gouvernements français et néerlandais ainsi que de la Commission, je ne suis pas d'accord avec cet argument.

124. Le libellé de l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83 va, en fait, à l'encontre de la suggestion faite par Laboratoires Eurogenerics et Lilly étant donné qu'il implique que les médicaments biologiques *peuvent* satisfaire aux conditions d'autorisation en tant que génériques d'un médicament biologique de référence. En effet, l'article 10, paragraphe 4, est tout à fait clair sur le fait que les essais supplémentaires auxquels il se réfère sont requis lorsque le produit biologique proposé « ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques ».

[49] Comme l'observe Lilly, l'insertion de l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83 par la directive 2004/27 apparaît avoir été une réponse au développement, nouveau à l'époque, des biosimilaires. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE (JO 2004, L 136, p. 34). La première AMM pour un biosimilaire a été délivrée dans l'Union européenne en 2006. Document d'information de consensus sur les médicaments biosimilaires, p. 9 et note en bas de page 11.

[50] C'est moi qui souligne.

125. Ainsi, plutôt que d'exclure l'interprétation selon laquelle la procédure abrégée au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 est réservée aux produits chimiques, l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83 reconnaît la difficulté particulière pour un produit biologique de « copier » – d'une manière identique – un autre produit biologique, tout en n'excluant pas cette possibilité dans l'absolu [51].

126. Cette position n'est pas modifiée par la partie II.2(b) de l'annexe I de la directive 2001/83, à laquelle se réfère Laboratoires Eurogenerics. Cette disposition énumère les données à soumettre dans le cadre d'une procédure abrégée « à condition que [le médicament de référence] ne soit pas un médicament biologique ».

127. De manière similaire à ce que j'ai observé à propos de l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83, cette disposition de l'annexe I peut difficilement être comprise comme excluant que les médicaments biologiques soient considérés comme des médicaments de référence. En effet, elle se borne à renvoyer le lecteur à une autre partie de la même annexe, qui traite de la situation spécifique des biosimilaires en indiquant que « [s]i l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies ».

128. En résumé, la procédure spéciale pour les biosimilaires a été établie pour répondre à la nature spécifique des médicaments biologiques, dans le cadre desquels le médicament proposé ne remplit habituellement pas les conditions prévues à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83 en raison des variabilités inhérentes de la structure moléculaire. Toutefois, cela n'était pas censé exclure, d'une manière absolue, la possibilité qu'un médicament biologique puisse avoir la qualité de médicament de référence dans le cadre de la procédure abrégée.

129. En outre, cette conclusion peut également être considérée comme confirmant mon observation précédente selon laquelle la procédure abrégée ne présuppose pas l'identité moléculaire des médicaments concernés. En effet, j'ai déjà expliqué que les produits biologiques sont généralement caractérisés par de légères variations dans leur structure moléculaire, qui peuvent se produire même entre les lots ou au sein des lots d'un médicament donné et, par conséquent, comme je le comprends, entre un médicament biologique donné et son biosimilaire. Toutefois, cela n'a pas conduit à ce que l'autorisation de ces produits soit limitée à la procédure prévue à l'article 10, paragraphe 4, de la directive 2001/83. Si la possibilité de telles variations moléculaires n'exclut pas l'application de la procédure abrégée prévue à l'article 10, paragraphe 1, de cette directive dans ces circonstances, on voit mal pourquoi il devrait en aller autrement dans une situation mixte telle que celle en l'espèce.

130. Indépendamment de ce dernier point, la conclusion selon laquelle la procédure abrégée peut s'appliquer à une situation mixte, telle que celle en l'espèce, est corroborée par les objectifs poursuivis par la directive 2001/83.

[51] Le considérant 15 de la directive 2004/27, qui a modifié la directive 2001/83 pour y introduire les deux dispositions examinées ici (article 10, paragraphe 1, et article 10, paragraphe 4), indique que « [l]es médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence *ne* remplissent *habituellement pas* toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques » (c'est moi souligne). Cette déclaration semble refléter la discussion ayant eu lieu sur cette question au cours de la procédure législative, durant laquelle l'idée d'une exclusion généralisée des médicaments biologiques de la procédure abrégée a été rejetée. Voir, en particulier, proposition modifiée de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive [2001/83], COM(2003) 163 final, p. 19 à 21.

c) Considération des objectifs poursuivis par la directive 2001/83

131. *Premièrement*, par l'établissement d'un cadre harmonisé pour l'autorisation des médicaments à usage humain sur le marché européen, la directive 2001/83 poursuit, notamment, l'objectif essentiel de sauvegarde de la santé publique (visé à son considérant 2).

132. C'est dans cette optique que la Cour a jugé, dans son arrêt Generics, que les conditions (applicables à l'époque) régissant l'utilisation de la procédure abrégée visaient à garantir qu'il n'y ait pas de différence significative entre le médicament de référence et le médicament générique proposé (désigné à l'époque « produit essentiellement similaire ») en termes de sécurité et d'efficacité [52]. C'est également cet objectif primordial qui a conduit la Cour, dans cet arrêt, à conclure, en substance, que l'absence de différence significative en termes de sécurité et d'efficacité devait être vérifiée au moyen des critères tenant à la même composition en substances actives, à la forme pharmaceutique et à la bioéquivalence [qui ont été adoptés ultérieurement par le législateur à l'actuel article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83] [53].

133. Ainsi, contrairement à ce qui est soutenu, en substance, par Laboratoires Eurogenerics et Lilly, la conclusion selon laquelle la procédure abrégée peut s'appliquer dans des circonstances telles que celles en l'espèce ne compromet pas l'objectif de sauvegarde de la santé publique étant donné que, indépendamment du procédé de fabrication utilisé et de la nature chimique ou biologique des produits en cause, la condition relative à la sécurité et à l'efficacité du produit proposé sera examinée au titre des trois critères auxquels il est fait référence ci-dessus.

134. J'ai déjà expliqué que ces critères ne se réfèrent pas au procédé de fabrication ou à la nature (chimique ou biologique) des médicaments qui en résultent. Ces aspects ne sont, par conséquent, pas décisifs en soi pour déterminer si un médicament peut être considéré comme un générique d'un médicament de référence donné. Je suis d'avis que seules les caractéristiques du médicament proposé, une fois appréciées au regard des critères susmentionnés, peuvent conduire à la conclusion selon laquelle la sécurité et l'efficacité dudit médicament ne sont pas comparables à la sécurité et à l'efficacité du médicament de référence, de sorte que le demandeur ne sera pas autorisé à se fonder sur les résultats des essais précliniques et cliniques obtenus pour ce dernier médicament.

135. *Deuxièmement*, la directive 2001/83 vise également à éviter tout obstacle au développement de l'industrie pharmaceutique et aux échanges de médicaments au sein de l'Union européenne [54].

136. Laboratoires Eurogenerics et Lilly soutiennent que permettre l'application de la procédure abrégée dans une situation mixte, telle que celle en l'espèce, irait à l'encontre de cet objectif.

137. Je ne partage pas cette position.

138. Il est indéniable que le développement de nouveaux médicaments prend de nombreuses années et implique beaucoup d'investissements et de recherche scientifique. La directive 2011/83 récompense ces efforts d'innovation au moyen de la période de protection des données, que j'ai examinée dans le contexte de la première question posée. En effet, le recours à la procédure

[52] Arrêts Generics, point 36, et SmithKline, point 39.

[53] Pour la description de l'évolution du cadre juridique, voir, en particulier, les conclusions de l'avocat général Ruiz-Jarabo Colomer dans l'affaire Generics (UK) e.a. (C-368/96, EU:C:1998:21, points 5 à 8), ou celles de l'avocat général Jacobs dans l'affaire SmithKline Beecham (C-74/03, EU:C:2004:541, points 5 à 11).

[54] Voir considérants 2 et 3 de la directive 2001/83.

abrégée et la possibilité pour le demandeur d'une AMM pour un générique de se fonder sur les données pertinentes, recueillies pour un produit autorisé antérieurement, ne sont possibles qu'une fois que cette période a expiré (sans préjudice de la législation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale).

139. *Troisièmement*, la possibilité de recourir à la procédure abrégée reflète un équilibre que le législateur de l'Union a décidé d'établir entre la protection des entreprises innovatrices et de leurs investissements, l'intérêt général dans un marché ouvert à la concurrence et la volonté d'éviter d'inutiles essais sur l'homme ou sur l'animal [55], qui sont également des objectifs du cadre réglementaire prévu par la directive 2001/83. Une approche équilibrée de la réalisation de ces objectifs implique que, une fois que la période de protection des données a expiré, la raison d'être des règles applicables en découlant se déplace, en principe, de l'objectif de récompenser la recherche vers les deux autres objectifs susmentionnés (à savoir garantir un marché ouvert et éviter d'inutiles essais sur l'homme ou sur l'animal).

140. Autoriser la mise sur le marché d'un générique chimique d'un médicament biologique, à l'issue d'une procédure abrégée, lorsque toutes les conditions applicables sont remplies, favorise la promotion de ces deux objectifs. En effet, cela dispense les demandeurs de l'obligation d'effectuer des essais, lorsqu'il est possible de se fonder sur les données pertinentes pour tirer les conclusions nécessaires concernant la sécurité et l'efficacité du produit proposé. En outre, cela offre aux patients (et aux systèmes de sécurité sociale des États) une alternative meilleur marché. En revanche, empêcher l'AMM d'un générique chimique, en dépit du fait que toutes les conditions applicables sont remplies, signifierait que la réalisation des objectifs susmentionnés serait entravée. En effet, le demandeur sera tenu d'effectuer de novo des essais précliniques et cliniques, ce qui pourrait avoir pour conséquence soit de priver le marché d'un produit alternatif, soit d'affecter négativement son prix.

141. La dernière question qu'il me reste à examiner est celle de savoir si le scénario mixte s'étant présenté en l'espèce pouvait être apprécié légalement dans le cadre de la procédure nationale (décentralisée), plutôt que dans le cadre de la procédure centralisée. À cet égard, je me pencherai, à présent, sur l'article 3, paragraphe 3, du règlement n° 726/2004.

D. Article 3, paragraphe 3, du règlement n° 726/2004

142. Je rappelle que le Forsteo, le médicament de référence du Tériparatide de Biogaran, a été autorisé dans le cadre de la procédure centralisée d'autorisation. Cela fait intervenir l'article 3, paragraphe 3, du règlement n° 726/2004, sur lequel la juridiction de renvoi attire l'attention et en vertu duquel un générique d'un tel produit peut être autorisé par les autorités compétentes des États membres, conformément à la directive 2001/83. C'est, toutefois, seulement le cas lorsque, en particulier, la demande d'autorisation est présentée conformément à l'article 10 de cette directive et que, selon l'article 3, paragraphe 3, sous b), du règlement n° 726/2004, « le résumé des caractéristiques du produit est *conforme, sur tous les points pertinents*, à celui du médicament autorisé par [l'Union] » [56].

[55] Conclusions dans l'affaire Novartis, point 61. Aux termes du considérant 10 de la directive 2001/83, « des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse ». Aussi, aux termes du considérant 14 de la directive 2004/27 (qui a modifié les dispositions de la directive 2001/83 pertinentes aux fins qui nous occupent), « [é]tant donné que les médicaments génériques constituent une part importante du marché des médicaments, il convient, à la lumière de l'expérience acquise, de faciliter leur accès au marché communautaire ».

[56] C'est moi souligne.

143. Lilly se fonde sur l'article 3, paragraphe 3, sous b), de ce règlement pour soutenir, en substance, que la deuxième condition n'était pas remplie au motif que de tels résumés doivent être identiques, y compris en ce qui concerne le procédé de fabrication. Étant donné que cette condition n'était pas (et ne pouvait être) remplie, cette partie soutient que l'AMM du médicament en cause au principal a été délivrée à tort dans le cadre d'une procédure décentralisée et aurait dû faire l'objet d'une procédure centralisée.

144. Je relève, tout d'abord, que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est « un document décrivant les propriétés et les conditions officiellement approuvées d'utilisation d'un médicament »[57]. Il fournit « aux professionnels de la santé les informations essentielles sur la manière d'utiliser le médicament de façon efficace et en toute sécurité »[58]. Il doit être soumis avec la demande d'AMM[59] et l'autorité compétente adopte une position sur celui-ci. Ainsi, ce document « fait intrinsèquement partie intégrante de l'[AMM] »[60].

145. Ses éléments obligatoires sont définis à l'article 11 de la directive 2001/83 et comprennent, notamment, conformément au paragraphe 2 de cette disposition, la « composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ».

146. Il est vrai que, selon la ligne directrice pertinente, dans le cas de médicaments biologiques, le RCP doit indiquer l'origine biologique de la substance active, à savoir qu'« il y a lieu de spécifier la nature de tout (tous) système(s) cellulaire(s) utilisé(s) pour la production et, le cas échéant, le recours à la technologie de l'ADN recombinant »[61]. De telles informations ne peuvent, par définition, être fournies pour la « copie » chimique pertinente d'un tel produit.

147. Toutefois, l'article 3, paragraphe 3, sous b), du règlement nº 726/2004 prévoit que le RCP doit être « conforme, sur tous les points pertinents », et non identique. Lorsque, au cours du processus d'évaluation, la différence dans le procédé de fabrication et, par conséquent, la différence qui en résulte dans la nature du produit (chimique v. biologique) sont jugées n'avoir aucune incidence sur l'efficacité et la sécurité du médicament générique proposé, je ne vois pas comment cette différence peut conduire à la conclusion selon laquelle le RCP d'un tel médicament générique n'est pas « conforme, sur tous les points pertinents » au RCP de son médicament biologique de référence. Par conséquent, je suis d'avis que l'article 3, paragraphe 3, sous b), du règlement nº 726/2004 n'affecte pas la conclusion à laquelle je suis parvenu précédemment.

148. À la lumière des considérations qui précèdent, je considère que l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83 doit être interprété en ce sens qu'il ne s'oppose pas à ce qu'une AMM soit délivrée pour un médicament chimique, conformément à la procédure abrégée prévue à l'article 10, paragraphe 1, de cette directive, lorsque le médicament de référence est un médicament biologique, pour autant que soient remplies les conditions auxquelles le médicament premier cité peut être considéré comme un générique du médicament dernier cité prévues à l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83.

[57] Voir définition de ce terme dans le glossaire élaboré par l'EMA, disponible à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/summary-product-characteristics.

[58] Ibid. et Commission européenne, « Notice to Applicants – A guideline on summary of products characteristics (SmPC) », septembre 2009 (ci-après l'« Avis aux demandeurs – Lignes directrices sur le RCP »), p. 2.

[59] Voir article 8, paragraphe 3, sous j), et article 11 de la directive 2001/83, ainsi que article 6, paragraphe 1, et article 10 du règlement nº 726/2004.

[60] Avis aux demandeurs – Lignes directrices sur le RCP, p. 2.

[61] Ibid., p. 6.

V. Conclusion

149. À la lumière de l'ensemble des considérations qui précèdent, je propose à la Cour de répondre aux questions préjudicielles déférées par le Conseil d'État (France) de la manière suivante :

1) Les articles 28 et 29 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain doivent être interprétés en ce sens qu'ils ne s'opposent pas à ce qu'une juridiction d'un État membre concerné par une procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché sans être l'État membre de référence, qui est compétente pour connaître d'un recours formé contre l'autorisation de mise sur le marché prise par l'autorité compétente de cet État membre, vérifie si le médicament dont la mise sur le marché a été autorisée peut être considéré comme un « médicament générique » au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83.

2) L'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83 doit être interprété en ce sens qu'il ne s'oppose pas à ce qu'une autorisation de mise sur le marché soit délivrée pour un médicament chimique, conformément à la procédure abrégée prévue à l'article 10, paragraphe 1, de cette directive, lorsque le médicament de référence est un médicament biologique, pour autant que soient remplies les conditions dans lesquelles le médicament premier cité peut être considéré comme un générique du médicament dernier cité prévues à l'article 10, paragraphe 2, sous b), de la directive 2001/83.