

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 septembre 2013
Par Mlle Charlotte Bensoussan**

**Bilan des dispositions réglementaires et jurisprudentielles concernant l'accès au
marché des médicaments génériques dans l'Union Européenne**

Membres du jury :

- Président :** **Monsieur Eric SERGHERAERT**, Maître de conférences en Droit
et déontologie pharmaceutique
- Assesseur :** **Monsieur Thomas MORGENROTH**, Professeur agrégé de Droit
et déontologie pharmaceutique
- Membre extérieur :** **Madame Sophie GACHIGNARD**, Technical Alliance Manager
chez HRA Pharma



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Eric Sergheraert, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Lille

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements et reconnaissance.

A Monsieur Thomas Morgenroth, Professeur de droit et déontologie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Madame Sophie Gachignard, Technical Alliance Manager chez HRA Pharma

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant mes années passées dans l'industrie pharmaceutique.

**Bilan des dispositions réglementaires et jurisprudentielles concernant l'accès
au marché des médicaments génériques dans l'Union Européenne**

Sommaire

<u>Introduction.....</u>	<u>3</u>
<u>Partie 1 : Les règles d'accès au marché des médicaments génériques clarifiés par la jurisprudence.....</u>	<u>5</u>
1.A. L'apport de la jurisprudence sur la définition de la similarité essentielle.....	5
1.B. L'apport de la jurisprudence sur la protection juridique du médicament.....	42
1.C. L'apport de la jurisprudence sur les questions relatives au droit communautaire.....	74
<u>Partie 2 : Les règles d'accès au marché des médicaments génériques clarifiées par la directive 2004/27/CE.....</u>	<u>100</u>
2.A. Un apport législatif sur la définition de la similarité essentielle.....	101
2.B. Un apport législatif sur la protection juridique.....	106
2.C. La jurisprudence récente venant clarifier les règles.....	116
<u>Conclusion.....</u>	<u>130</u>
<u>Bibliographie.....</u>	<u>134</u>

Introduction

Avec l'essor des médicaments génériques dans les années 2000 dans l'Union Européenne et les politiques nationales encourageant leur commercialisation dans le cadre de maîtrise médicalisée des dépenses de santé, sont nés les premiers litiges entre les laboratoires commercialisant des médicaments innovants et les laboratoires commercialisant des médicaments génériques générés par des enjeux financiers importants. S'est alors engagée une bataille juridique portant sur les procédures d'enregistrement et d'octroi d'autorisations de mise sur le marché, les laboratoires de médicaments innovants voulant retarder l'arrivée de médicaments génériques et les laboratoires génériques voulant accélérer l'accès au marché de médicaments dupliqués.

En 1965, le Conseil de la Communauté Economique Européenne (CEE) adopte la première directive concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relative aux spécialités pharmaceutiques. La directive 65/65/CEE pose le principe d'une procédure allégée pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique autorisant la présentation d'une documentation bibliographique, relative aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il s'agit d'une spécialité générique dont la composition en principes actifs est identique à celle d'une spécialité déjà connue. L'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a) de la directive 65/65/CEE modifiée instaure une procédure abrégée simple et une procédure abrégée « hybride », permettant au deuxième demandeur, de faire l'économie d'études pharmacologiques, toxicologiques, cliniques coûteuses et de ne pas répéter des essais sur l'homme et l'animal inutilement, coûts précédemment supportés par le premier demandeur de l'autorisation de mise sur le marché originale.

La Communauté Européenne crée, en 1952, la Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE), actuellement Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE), chargée d'interpréter le droit communautaire, de le faire appliquer et de contrôler la légalité des actes des institutions. En 1964, la Cour rendait l'arrêt Costa¹ qui pose le principe de la primauté du droit de l'Union sur les droits nationaux.

1 Arrêt Costa 6/64, 15 juillet 1964

Les juridictions nationales se retrouvent face à des difficultés d'interprétation de la directive 65/65/CEE. Elles accèdent alors à la CJCE, par renvoi préjudiciel, procédure qui permet à une juridiction nationale d'interroger la Cour de Justice sur l'interprétation et la validité du droit communautaire.

Parallèlement au travail d'interprétation de la législation de la CJCE, la Commission européenne, le Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne entament en juillet 2001 une réflexion sur les modifications législatives nécessaires de la législation pharmaceutique, notamment concernant les procédures d'autorisation de mise sur le marché et la protection administrative des données. Les apports de la jurisprudence dont la portée des décisions est obligatoire pour tous les états membres de l'Union européenne y sont intégrés. Un niveau élevé de protection de la santé publique et l'achèvement du marché intérieur sont les principaux objectifs de la réforme du cadre législatif pharmaceutique. La révision de la législation pharmaceutique s'est achevée par l'avènement de la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

Ainsi, chacune des institutions européennes, Cour de Justice de l'Union Européenne saisie sur des questions préjudicielles, d'une part, Parlement européen et Conseil de l'Union Européenne, chargés d'adopter la législation pharmaceutique, d'autre part, ont contribué chacune à légiférer l'accès au marché des médicaments génériques, notamment au regard des procédures de mise sur le marché et de la protection administrative des données, sans léser les intérêts des laboratoires pharmaceutiques qui ont supportés en premier les coûts de recherches pré-cliniques et cliniques.

Nous étudierons dans une première partie la contribution des différentes jurisprudences de la Cour de Justice des Communautés Européennes, puis dans une deuxième partie, les apports de la nouvelle directive 2004/27/CE issue de la révision de l'ensemble de la législation pharmaceutique.

Partie 1 : Les règles d'accès au marché des médicaments génériques clarifiés par la jurisprudence

1.A. L'apport de la jurisprudence sur la définition de la similarité essentielle

1.A.1. L'affaire Generics, C-368/98, 3 déc. 1998

L'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, permet de recourir à la procédure abrégée si la spécialité pharmaceutique pour laquelle est demandée une autorisation de mise sur la marché (AMM) est essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande.

La Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE) a été saisie afin de définir les critères de la similarité essentielle au regard des caractéristiques physiques du médicament.

Dans l'arrêt du 3 décembre 1998, elle conclut qu'une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, de différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

Le 22 novembre 1996, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 177 CE introduite par la High Court of Justice (Angleterre et Pays de Galles), Queen's Bench Division du Royaume-Uni (cour administrative) est parvenue à la Cour de Justice de la Communauté Européenne.

La Cour doit se prononcer sur 3 litiges.

Le premier litige oppose Generics Ltd à la Medecines Control Agency (MCA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Royaume-Uni. La MCA a refusé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments génériques à base de captopril.

Les deux autres litiges opposent the Wellcome Foundation Ltd et Glaxo operations Ltd à la Medecines Control Agency (MCA). Les titulaires originaux des autorisations de mise sur le marché pour l'aciclovir et la ranitidine contestent la décision de la MCA d'accorder des AMM aux génériqueurs.

Les juges doivent se prononcer sur l'interprétation de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relative aux spécialités pharmaceutiques, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986.

L'article 4 de la directive 65/65/CEE modifiée dispose que :

« En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre.

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

8. Résultat des essais:

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*
- pharmacologiques et toxicologiques,*
- cliniques.*

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

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

i) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à un produit autorisé dans le pays concerné par la demande et que la personne responsable de

la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours, en vue de l'examen de la présente demande, à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale;

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

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

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

La procédure abrégée instaurée par cette disposition dans les cas mentionnés sous i), ii) et iii) permet au deuxième demandeur d'une AMM pour un produit déterminé de faire l'économie du temps et des coûts nécessaires pour rassembler les données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Elle permet également, conformément au quatrième considérant de la directive 87/21/CEE, d'éviter, pour des raisons d'ordre public, que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse.

Le Royaume-Uni a imposé un délai de protection de 10 ans à partir de la première

autorisation de mise sur le marché du médicament original dans un État membre de la Communauté.

Le règlement (CE) n°541/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre, prévoit, en son annexe II, que certains changements apportés à une AMM, dont la liste figure dans cette même annexe, doivent être considérés comme modifiant fondamentalement les termes de cette AMM et exigent, par conséquent, l'introduction d'une nouvelle demande d'AMM et non pas simplement d'une demande de modification des termes d'une AMM. Au nombre des changements nécessitant une nouvelle demande, figurent notamment l'ajout d'une indication dans un domaine thérapeutique différent, l'addition d'un nouveau dosage et l'addition d'une nouvelle voie d'administration.

Les 3 litiges :

Le litige « captopril » :

Dans les années 70, la société Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd (BMS) a développé un médicament à base de captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le 23 janvier 1981, les autorités compétentes allemandes ont octroyées à BMS la première AMM pour le captopril. Le 27 mars 1981, ER Squibb, une filiale de BMS, a obtenu une AMM au Royaume-Uni pour le captopril, commercialisé sous le nom de marque "capoten", indiqué dans le traitement de l'hypertension grave en deuxième intention. Le captopril est présenté sous forme de comprimés dosés à 25 mg et 50 mg.

Après 1981, BMS mène diverses études coûteuses. Les résultats des recherches ont permis soit l'octroi de nouvelles AMM (conformément à l'annexe II du règlement (CE) n°541/95) , soit la modification des AMM déjà octroyées.

Le 12 janvier 1983, une nouvelle AMM est octroyée à BMS pour un nouveau dosage du captopril : 12,5 mg par comprimé.

Le 5 mai 1994, une nouvelle AMM est délivrée au captopril dans le traitement de la néphropathie diabétique.

Les modifications concernent les indications suivantes :

- Le 6 octobre 1981 : une nouvelle indication est approuvée pour le traitement des insuffisances cardiaques congestives réfractaires.
- Le 23 octobre 1985, une nouvelle indication est ajoutée pour le traitement de l'hypertension légère à modérée comme complément à une thérapie de thiazide pour les patients à l'égard desquels le traitement au thiazide seul s'avère insuffisant.
- Le 13 juin 1989, l'indication dans le traitement de toutes les déficiences cardiaques congestives est approuvée.
- Le 1er juin 1990, l'indication en première intention dans traitement de l'hypertension faible à modérée est approuvée.
- Le 23 décembre 1993, une nouvelle indication relative au traitement de l'infarctus du post-myocarde est approuvée.

Le 20 janvier 1993, Generics introduit auprès de la MCA conformément à l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE une demande abrégée d'autorisation de mise sur le marché pour le captopril en comprimés de 12,5 mg, 25 mg et 50 mg.

Le 18 juillet 1995, la MCA accorde à Generics les autorisations de mise sur le marché des comprimés de captopril à 12,5 mg, 25 mg et 50 mg, pour les indications autorisées depuis 10 ans au moins dans un Etat membre de la Communauté européenne. Elle a refusé d'accorder les autorisations de mise sur le marché pour les indications de captopril qui n'y étaient pas autorisées depuis 10 ans au moins, à savoir le traitement de la néphropathie diabétique.

La MCA a indiqué à Generics considérer qu'une nouvelle période de protection administrative des données ne s'applique pas et une demande d'AMM pour un médicament générique peut être introduite en vertu de la procédure abrégée visée à l'article 4, point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, pour des modifications qui n'entrent pas dans le champ d'application de l'annexe II du règlement CE n° 541/95.

En revanche, lorsque le titulaire d'une AMM originale a introduit une nouvelle demande d'AMM au titre de l'annexe II du règlement CE n°541/95, une demande d'AMM générique selon la procédure abrégée ne peut être introduite avant l'expiration de la période de 10 ans.

L'indication relative au traitement de la néphropathie diabétique entrant dans le

champ d'application de l'annexe II du règlement CE n°541/95, le délai de 10 ans de protection des données s'applique. La MCA n'accorde pas l'autorisation de mise sur le marché pour le captopril de Generics dans cette indication.

Generics introduit alors un recours auprès de la Cour administrative.

Le litige « aciclovir » :

La société The Wellcome Foundation Ltd est titulaire de toutes les autorisations de mise sur le marché au Royaume-Uni, délivrées entre 1981 et 1994, pour le médicament antiviral aciclovir, connu sous la dénomination commerciale "Zovirax". Wellcome a financé d'importantes recherches afin d'obtenir de nouvelles indications thérapeutiques, des nouvelles formes et voies d'administration de son produit.

La MCA a délivré le 29 février 1996 à la société A/S Gea Farmaceutisk Fabrik, 5 autorisations de mise sur le marché pour toutes les indications thérapeutiques et formes de dosage, y compris pour celles autorisées depuis moins de 10 ans :

3 AMM pour les comprimés d'aciclovir de 200 mg, 400 mg et 800 mg et 2 AMM aux injections intraveineuses d'aciclovir de 250 mg et 500 mg.

Le 26 juillet 1996, Wellcome a formé un recours contre la décision de la MCA d'accorder à Gea, sans son consentement préalable, en application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65/CEE, des autorisations de mise sur le marché pour des indications thérapeutiques, des voies d'administration et des dosages d'aciclovir qui avaient été approuvées dans la Communauté depuis moins de 10 ans.

Extension des indications thérapeutiques et des dosages autorisés pour l'aciclovir²

Date de l'autorisation ou de la modification au Royaume-Uni	Date de la première autorisation ou modification communautaire	Pays de la première autorisation ou modification communautaire	Produit	Indication au Royaume-Uni/ Nature de la modification (+)
27/01/83	27/01/83	Royaume-Uni	Zovirax comprimés 200 mg	Traitement des infections de la peau et des muqueuses dues à l'herpès simplex, dont les formes primaires et récurrentes de l'herpès génital
19/03/84	19/03/84	Royaume-Uni	Zovirax comprimés 200 mg	+Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés
08/10/86	26/09/86	Irlande	Zovirax comprimés 200 mg	+ Traitement des infections dues à l'herpès zoster (zona) + Suppression (prévention des récurrences) des infections récidivantes dues à l'herpès simplex chez des patients immunocompétents
12/11/86	26/09/86	Irlande	Zovirax comprimés 400 mg	1. Traitement des infections de la peau et des muqueuses dues à l'herpès simplex, dont les formes primaires et récurrentes de l'herpès génital 2. Suppression (prévention des récurrences) des infections récidivantes dues à l'herpès simplex chez des patients immunocompétents 3. Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés 4. Traitement des infections dues à l'herpès zoster (zona)
13/09/88	11/07/88	Pays-Bas	Zovirax comprimés 800 mg	Traitement des infections dues à l'herpès zoster (zona)
19/07/93	06/11/91	Espagne	Zovirax comprimés 200 mg Zovirax comprimés 400 mg	Traitement des infections à varicella (varicelle)
26/07/94	06/11/91	Royaume-Uni	Zovirax comprimés 800 mg	Traitement des infections à varicella (varicelle)
06/04/82	06/04/82	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg	Traitement des infections dues à l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés par administration intraveineuse
09/11/83	09/11/83	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg	+ Prophylaxie des infections dues à l'herpès simplex chez les patients sévèrement immunodéprimés + Traitement des formes primaires de l'herpès génital, des infections récurrentes de varicella zoster (zona) chez les patients avec une immunité normale; formes primaires et récurrentes de varicella zoster chez les patients immunodéprimés
09/04/86	09/04/86	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg	+ Traitement de l'encéphalite herpétique
24/11/89	24/11/89	Royaume-Uni	Zovirax IV 250 mg Zovirax IV 500 mg	+ Présentation 500 mg
04/08/92	16/10/87	France	Zovirax IV 250 mg Zovirax IV 500 mg	+ Traitement des infections dues à l'herpès simplex chez les nouveaux-nés et les enfants jusqu'à 3 mois.

2 Source : Conclusions de l'avocat général M. DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER dans l'affaire Generics C-368/98 présentées le 22 janvier 1998

Le litige « ranitidine » :

La société Glaxo est titulaire de toutes les autorisations de mise sur le marché de la ranitidine au Royaume-Uni, délivrées entre 1981 et 1995, au prix d'importantes recherches. La ranitidine est un médicament anti-ulcéreux commercialisé sous la marque « Zantac ».

Le 31 juillet 1992, Generics a demandé une autorisation de mise sur le marché des comprimés de ranitidine de 150 mg et 300mg au titre de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE.

La MCA a délivré par la suite à Generics des autorisations de mise sur le marché aux comprimés de ranitidine dosés à 150 mg et 300 mg pour toutes les indications thérapeutiques et formes de dosage, y compris pour celles autorisées depuis moins de 10 ans.

Le 16 août 1996, Glaxo a formé un recours contre la décision de la MCA d'accorder à Generics, sans son consentement préalable, en application de l'article 4, deuxième alinéa, point 8, de la directive 65/65/CEE, des autorisations de mise sur le marché pour des indications thérapeutiques, des voies d'administration et des dosages de ranitidine qui avaient été approuvées dans la Communauté depuis moins de dix ans.

Les autorisations pertinentes antérieures accordées à Glaxo pour la mise sur le marché de la ranitidine au Royaume-Uni³

Date de l'autorisation ou de la modification des comprimés de Zantac au Royaume-Uni	Date de la première autorisation ou modification communautaire	Pays de la première autorisation ou modification communautaire	Nature générale de l'autorisation ou modification au Royaume-Uni
10/06/87	10/06/87	Royaume-Uni	Traitement des dyspepsies épisodiques chroniques
30/10/87	30/10/87	Royaume-Uni	300 mg/jour pour la maîtrise du reflux oesophagien
23/05/89	23/05/89	Royaume-Uni	Traitement des ulcères duodénaux et gastriques bénins associés à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
12/02/90	28/07/89	Italie	300 mg/2 jours pour les ulcères duodénaux
12/02/90	12/02/90	Royaume-Uni	300 mg/4 jours pour le traitement de œsophagite grave
19/07/91	08/05/91	Danemark	Prévention des ulcères duodénaux associés à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
05/03/92	05/03/92	Royaume-Uni	150 mg/4 jours pour les œsophagites modérées/graves
05/03/92	05/03/92	Royaume-Uni	Augmentation de la dose pédiatrique pour les ulcères peptiques
08/09/93	12/11/92	Italie	Maîtrise à long terme des œsophagites guéries
25/10/94	25/10/94	Royaume-Uni	Traitement des ulcères duodénaux associés à l'héliobacter pylori
06/11/95	10/02/94	Espagne	Traitement symptomatique des troubles de reflux gastro-oesophagiens (GORD)

³ Source : Conclusions de l'avocat général M. DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER dans l'affaire Generics C-368/98 présentées le 22 janvier 1998

Les questions préjudicielles :

Glaxo et Wellcome considèrent que la procédure abrégée ne s'applique pour une demande d'AMM générique qu'aux conditions suivantes :

- identité de composition par rapport au médicament original,
- médicament original autorisé depuis plus de 10 ans,
- chaque indication thérapeutique, dose, forme de dosage et posologie doit être autorisée depuis plus de 10 ans.

Le laboratoire Generics estime que la procédure abrégée s'applique pour une demande d'AMM générique aux conditions suivantes :

- identité de composition par rapport au médicament original,
- médicament original autorisé depuis plus de 10 ans,
- pas de nouvelle protection de 10 ans pour les indications, doses, formes de dosage et posologies.

La MCA considère que l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, tel que modifié, doit s'appliquer de la manière suivante :

- identité de composition par rapport au médicament original,
- médicament original autorisé depuis plus de 10 ans,
- pas de nouvelle protection de 10 ans pour tout ajout ou modification concernant les indications, doses, formes de dosage et posologies entrant dans le champ d'application du règlement CE n°541/95,
- nouvelle protection de 10 ans si ces ajouts ou modifications constituent des innovations d'une importance thérapeutique majeure, ce qui est le cas lorsqu'une nouvelle demande d'AMM est requise en vertu de l'annexe II du règlement n° 541/95. Dans cette hypothèse, de tels ajouts ou modifications, faisant l'objet d'une première AMM, ne pourraient pas, avant qu'une période de dix ans se soit écoulée depuis la date de délivrance de celle-ci, faire l'objet d'une AMM délivrée suite à une demande générique selon la procédure abrégée.

Dans ce contexte, la Cour administrative du Royaume-Uni surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il s'agit de déterminer les critères permettant d'identifier la similarité essentielle entre deux médicaments, et par conséquent la légalité de l'utilisation de la procédure abrégée pour une deuxième demande d'AMM, selon ces critères.

Il est alors demandé à la Cour de répondre aux questions préjudicielles suivantes concernant la similarité essentielle :

« 1) a) *Qu'entend-on par 'essentiellement similaire', aux fins de l'article 4, point 8, sous a), sous iii), de la directive 65/65/CEE du Conseil (telle que modifiée)? En particulier, lorsque l'on tente d'établir à cet effet qu'un médicament (le produit B) est essentiellement similaire à un médicament autorisé dans la Communauté depuis 6/10 ans selon les dispositions communautaires en vigueur (le produit A), quelle est la caractéristique physique ou autre ou propriété du médicament en cause déterminante à cet égard?*

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

La décision de la Cour :

L'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE modifiée permet de recourir à la procédure abrégée si la spécialité pharmaceutique pour laquelle est demandée une AMM est essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande.

La Cour remarque que la directive 65/65/CEE ne définit pas la notion de spécialités pharmaceutiques essentiellement similaires.

La réglementation en matière de production et de distribution des médicaments ne doit pas perdre de vue l'objectif majeur de protection de la santé publique. La notion de « médicament de référence » ne saurait être interprétée de manière à ce que la procédure abrégée se traduise par un assouplissement des normes de sécurité et

d'efficacité auxquelles doivent satisfaire tous les médicaments⁴. La procédure abrégée vise à réduire la période de préparation d'une demande d'autorisation de mise sur la marché en dispensant le demandeur de l'obligation de réaliser les essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques indiqués à l'article 4, point 8, de la directive 65/65/CEE, lesquels ont pour but de fournir la preuve de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique⁵. Cette obligation est alors remplacée par celle de démontrer que la spécialité pharmaceutique est d'une nature à tel point analogue à une spécialité autorisée depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisée dans l'État membre de la demande qu'elle ne présente pas de différences significatives par rapport à celle-ci au niveau de la sécurité et de l'efficacité.

Le procès-verbal de la réunion du Conseil du mois de décembre 1986, au cours de laquelle la directive 87/21/CEE modifiant la directive 65/65/CEE a été adoptée, et les lignes directrices publiées par la Commission dans la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume II : Avis aux demandeurs d'AMM de médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne, indique que les critères servant à délimiter la notion de similarité essentielle entre spécialités pharmaceutiques sont :

- la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- la même forme pharmaceutique,
- et, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux médicaments établie par des études de biodisponibilité appropriées.

Selon l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, telle que modifiée par la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991, les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 4 de la directive 65/65 sont présentés notamment en tenant compte desdites lignes directrices. De plus, l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 4, point 8, deuxième alinéa,

4 Arrêt *Scotia Pharmaceuticals* C-440/93, 1995, point 17

5 Arrêt *Scotia Pharmaceuticals* C-440/93, 1995, point 17

sous a), i), ii) et iii), de la directive 65/65/CEE.

Le guide de la Commission sur la réglementation des médicaments dans l'Union européenne⁶ indique, dans son édition de 1996, que :

« deux médicaments sont bioéquivalents s'il s'agit de produits pharmaceutiques équivalents ou alternatifs et si leur biodisponibilité (degré et vitesse) après administration, dans la même dose molaire, est à tel point similaire que leurs effets, tant du point de vue de leur efficacité que de celui de leur sécurité, sont essentiellement les mêmes ».

Cette même définition a été reprise dans la dernière édition du guide de la Commission sur la réglementation des médicaments dans l'Union européenne⁷. Ce guide précise qu'il n'est pas exclu qu'une spécialité pharmaceutique puisse néanmoins engendrer des problèmes de sécurité liés aux excipients qu'elle contient, même si elle satisfait aux critères d'identité de composition qualitative et quantitative en principes actifs, d'identité de forme pharmaceutique, et de bioéquivalence. Dans ce cas, lorsque la différence, en ce qui concerne la sécurité, tient aux excipients, les deux spécialités ne peuvent être considérées comme essentiellement similaires.

La Cour étend le raisonnement à toute différence significative concernant la sécurité et l'efficacité.

La Cour conclut qu'une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères :

- de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- de l'identité de la forme pharmaceutique,
- et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, des différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.
- L'autorité compétente d'un État membre n'est pas en droit de faire abstraction des trois critères précités lorsqu'il s'agit de déterminer si une spécialité pharmaceutique donnée est essentiellement similaire à une spécialité originale.

6 The rules governing medicinal products in the European Union, Volume III, Part 2, Guideline on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use, édition 1996, p. 505-506

7 The rules governing medicinal products in the European Union, Eudralex, Volume 3C, Guidelines on medicinal products for human use, Efficacy, Edition 1998, p. 235

1.A.2. L'affaire Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004

Dans l'Union européenne, les autorités compétentes octroient des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des médicaments génériques par référence aux médicaments déjà approuvés. En vertu de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée, dès lors qu'il est démontré qu'un médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Aux termes du dernier alinéa de cette disposition, dans le cas où le médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis. Ce dernier alinéa s'appelle « la réserve ». Lorsqu'une demande d'AMM abrégée est présentée en vertu d'un ou plusieurs cas de la réserve, la procédure est appelée « procédure abrégée hybride ».

La cour de justice des communautés européennes (CJCE) a été saisie notamment sur la question de savoir si deux médicaments peuvent être essentiellement similaires s'ils ne sont pas bioéquivalents. Il lui a également été demandée de définir la notion de « forme pharmaceutique », telle qu'elle a été utilisée par la Cour dans son arrêt Generics C-368/96 du 3 décembre 1998, en particulier de statuer sur la question de savoir si des médicaments administrés au patient sous la forme d'une solution diluée pour obtenir une macroémulsion, une microémulsion et une nanodispersion ont la même forme pharmaceutique.

Dans l'arrêt du 29 avril 2004, les juges communautaires ont conclu que deux médicaments ne peuvent être considérés comme essentiellement similaires s'ils ne sont pas bioéquivalents.

La forme pharmaceutique d'un médicament est la forme sous laquelle celui-ci est présenté et sous laquelle il est administré, y compris la forme physique. Le fait que des médicaments prennent la forme d'une macroémulsion, d'une microémulsion et d'une nanodispersion, après dilution, ne s'oppose pas à ce qu'ils puissent être

considérés comme ayant une même forme pharmaceutique à condition que les différences quant à la forme d'administration n'apparaissent pas significatives d'un point de vue scientifique.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

Le 5 mars 2001, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par la Court of Appeal (Angleterre et Pays de Galles) est parvenue à la Cour De Justice des Communautés Européennes (CJCE).

Le litige oppose Novartis Pharmaceuticals UK Ltd à la Medicines Control Agency (MCA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Royaume-Uni.

Novartis conteste la validité de 2 autorisations de mise sur le marché accordées par la MCA le 27 janvier 1999 à SangStat UK Ltd et à Imtix-SangStat UK Ltd, pour une solution orale de ciclosporine.

La Cour doit se prononcer sur l'interprétation de de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments dans sa version résultant des directives 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, 89/341/CEE du Conseil, du 3 mai 1989, et 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993.

La Cour rappelle les dispositions de la directive 65/65/CEE :

- Au premier considérant, « *toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.* »

- L'article 3 de la directive 65/65 modifiée prévoit que la délivrance d'une AMM est une condition nécessaire pour qu'un médicament puisse être mis sur le marché d'un

État membre.

- L'article 4 de la même directive dispose :

«En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre.

(...)

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

(...)

8. Résultat des essais:

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*
- pharmacologiques et toxicologiques,*
- cliniques.*

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

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

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

(...)

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

ans mentionnée ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original.

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

(...)»

- Les procédures instaurées par l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), i) à iii), de la directive 65/65 modifiée sont communément désignées sous le nom de «procédures abrégées». La procédure spécifique d'obtention des AMM instaurée par l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), dernier alinéa (la «réserve») est une procédure abrégée dite «hybride».

- Exerçant la faculté conférée aux États membres par l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 modifiée, le Royaume-Uni a étendu à 10 ans la période mentionnée à cette disposition.

- L'article 5 de la directive 65/65 modifiée dispose que :

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

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

La Cour rappelle la jurisprudence précédente concernant l'interprétation de l'article 4, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 modifiée. Dans l'arrêt Generics (UK) du 3

décembre 1998, C-368/96 :

- La procédure instaurée par cette disposition permet au deuxième demandeur d'une AMM pour un produit déterminé de faire l'économie du temps et des coûts nécessaires pour rassembler les données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Elle permet également, conformément au quatrième considérant de la directive 87/21/CEE, d'éviter, pour des raisons d'ordre public, que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse⁸.

– Dans le cadre de la procédure abrégée, l'obligation de réaliser des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques est remplacée par celle de démontrer que la spécialité pharmaceutique est d'une nature à tel point analogue à une spécialité autorisée depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisée dans l'État membre de la demande qu'elle ne présente pas de différences significatives par rapport à celle-ci au niveau de la sécurité et de l'efficacité, et qu'elle est donc essentiellement similaire au produit déjà autorisé⁹.

- Une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire, au sens de l'article 4, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée, à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, de différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité¹⁰.

– Une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins six ou dix ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande peut être autorisée, selon la procédure abrégée, pour toutes les indications thérapeutiques déjà autorisées pour ledit produit, même si de nouvelles indications thérapeutiques ont été autorisées depuis moins de 6 ou 10 ans¹¹.

8 Arrêt Generics (UK), C-368/96, point 4

9 Arrêt Generics (UK), C-368/96, point 24

10 Arrêt Generics (UK), C-368/96, point 36

11 Arrêt Generics (UK), C-368/96, point 5

À cet égard, la Cour a observé qu'il appartient, le cas échéant, au législateur communautaire de prendre, dans le domaine harmonisé dont il s'agit en l'espèce, des mesures visant à renforcer le régime de protection accordé aux entreprises innovatrices¹².

Le litige :

Le litige concerne des médicaments ayant pour principe actif la ciclosporine. La ciclosporine est un immunosuppresseur, principalement utilisé dans la prévention du rejet d'organes ou de tissus chez les patients transplantés et dans le traitement des maladies auto-immunes parmi lesquelles le psoriasis grave, l'arthrite rhumatoïde active grave, le syndrome néphrotique grave et l'eczéma.

La ciclosporine présente un indice thérapeutique étroit, c'est-à-dire une fourchette de doses à l'intérieur de laquelle l'efficacité est optimale à un niveau de toxicité acceptable. Elle est de plus caractérisée par une très forte variabilité pharmacocinétique entre les individus. Dans le cas où la concentration sanguine de ciclosporine excéderait le seuil thérapeutique, la ciclosporine risque d'entraîner une toxicité importante, notamment au niveau rénal, et dans le cas où la concentration sanguine serait trop faible, le risque d'une perte d'efficacité de la ciclosporine peut entraîner un rejet de greffe.

Par conséquent, la concentration sanguine de ciclosporine administré à un patient doit être surveillée et la dose de ciclosporine ajustée en conséquence.

Le Sandimmun, le Néoral et le SangCya sont des produits destinés à être administrés par voie orale aux patients.

Ils se présentent, au stade du produit fini, sous forme de solution. Ils sont pris par le patient, mélangés à une boisson. Il existe toutefois des différences entre ces trois produits. Lorsqu'ils sont dilués pour être administrés au patient, ils réagissent différemment. Tandis que, dans un environnement aqueux, le Sandimmun forme une macroémulsion, le Néoral forme une microémulsion et le SangCya subit un processus de nanodispersion. Cela a un effet sur leur biodisponibilité, à savoir sur la vitesse et les proportions de leur assimilation par l'organisme et de leur transfert vers le site d'action.

12 Arrêt Generics (UK) C-368/96, point 52

Sandimmun :

En 1983, les autorités compétentes du Royaume-Uni délivrent une première AMM au Sandimmun, médicament contenant comme principe actif la ciclosporine, sur la base d'un dossier complet. Le titulaire de l'AMM est Sandoz Pharmaceuticals UK, devenu Novartis Pharmaceuticals Ltd.

Le Sandimmun est présenté sous la forme d'une solution orale devant être administrée au patient diluée dans une boisson. Le Sandimmun forme ainsi une macroémulsion en milieu aqueux.

Néoral :

Le 3 mai 1994, les autorités compétentes allemandes accordent une première AMM au Néoral, autre médicament contenant comme principe actif la ciclosporine, dont le titulaire est Novartis.

Le Néoral a été développé par Novartis pour améliorer l'absorption et l'administration de Sandimmun. Novartis a obtenu un brevet pour sa formulation de la ciclosporine : Néoral est présenté sous la forme d'une solution orale formant une microémulsion en milieu aqueux.

Le 29 mars 1995, les autorités compétentes du Royaume-Uni accordent à leur tour une autorisation de mise sur le marché au Néoral. La demande d'AMM est présentée sous la forme d'une procédure abrégée hybride. Le Sandimmun est identifié comme produit de référence. La demande d'AMM combine les dispositions de la directive 65/65/CEE :

- du point 8, sous a), i) : avec consentement (donné par Novartis à Novartis),
- et de la réserve : des données cliniques spécifiques au Néoral ont été versées au dossier de demande. Les indications thérapeutiques pour le Néoral incluent toutes les indications thérapeutiques approuvées pour le Sandimmun. Novartis revendique en plus l'utilisation du Néoral dans le traitement du syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant ou résistant aux stéroïdes chez les adultes et les enfants.

Les études de biodisponibilités comparatives démontent que le Néoral est absorbé plus rapidement et plus régulièrement dans le sang des patients que le Sandimmun. L'influence des aliments ingérés concomitamment et des autres facteurs variables est sensiblement réduite pour le Néoral par rapport au Sandimmun. Les tests ont établi que le Néoral a, approximativement, une biodisponibilité supérieure de 29 % à

celle du Sandimmun.

Le Néoral n'est donc pas bioéquivalent au Sandimmun.

Au cours de l'évaluation de la demande, la MCA a indiqué que l'autorisation ne serait pas accordée si des données relatives aux essais cliniques à long terme n'étaient pas fournies. Novartis a prolongé ses essais cliniques.

En janvier 1997, Le Néoral a été approuvé dans le traitement du syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant ou résistant aux stéroïdes chez les adultes et les enfants.

Le Sandimmun co-existe sur le marché au Royaume-Uni, avec le Néoral. Le Sandimmun ne représente plus qu'un faible pourcentage du marché de la ciclosporine.

Acceptine et SangCya (ci-après "SangCya") :

Le 27 janvier 1999, la MCA délivrent 2 AMM à la société SangStat pour le SangCya et l'Acceptine, médicaments ayant pour principe actif la ciclosporine.

La microémulsion du Néoral étant couverte par un brevet, SangCya est présenté sous forme d'une solution orale formant une nanodispersion en milieu aqueux.

Le médicament autorisé depuis plus de 10 ans dans la Communauté identifié comme médicament de référence est le Sandimmun.

Les demandes d'AMM sont alors introduites dans le cadre de la procédure abrégée hybride, conformément aux dispositions combinées du point 8, sous a), iii), et de la réserve (usage thérapeutique différent du fait des indications supplémentaires accordées au Néoral par rapport au Sandimmun).

SangStat a joint à sa demande des données visant à démontrer la supra-biodisponibilité du SangCya par rapport au Sandimmun ainsi que la similarité essentielle de ces produits. Des études tendant à démontrer la bioéquivalence entre le SangCya et le Néoral commercialisé aux États-Unis ont également été jointes à la demande.

Lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché du SangCya, la MCA s'est non seulement référée au dossier d'AMM du Sandimmun, mais aussi au dossier d'AMM du Néoral, déposé par Novartis 5 ans plus tôt.

Les questions préjudicielles :

Novartis introduit alors un recours auprès de la Court of Appeal (Angleterre et Pays de Galles) qui surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il s'agit notamment de savoir si la MCA pouvait dispenser SangStat de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et était ainsi en droit à se référer aux résultats fournis par Novartis pour le Sandimmun et le Néoral. Et plus particulièrement, il s'agit de savoir si, dans de telles circonstances, la dispense de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique, en combinaison avec la disposition relative à la réserve, s'applique, ou si la documentation fournie par Novartis dans le cadre de la procédure d'AMM du Néoral doit bénéficier d'un nouveau délai de protection de 6 ou 10 ans, de sorte qu'elle ne saurait être utilisée par SangStat dans le cadre de l'examen de la demande d'AMM du SangCya.

Il est alors demandé à la Cour de répondre aux questions préjudicielles suivantes :

Des produits peuvent-ils être essentiellement similaires aux fins de l'application de l'article 4, point 8, sous a), i) et iii), de la directive 65/65 lorsqu'ils ne sont pas bioéquivalents et, dans ce cas, dans quelles circonstances?

Quelle est la signification de l'expression « forme pharmaceutique », telle qu'elle a été utilisée par la Cour dans son arrêt Generics, en particulier, deux produits ont-ils la même forme pharmaceutique s'ils sont administrés au patient sous la forme d'une solution diluée pour obtenir respectivement une macroémulsion, une microémulsion et une nanodispersion ?

La Décision de la Cour :

Sur la bioéquivalence :

Dans son arrêt Generics du 3 décembre 1998¹³, la Cour a indiqué qu'un médicament ne peut pas être considéré comme essentiellement similaire au médicament original s'il ne satisfait pas aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence.

Les 2 procédures abrégées définies à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), i) ou iii) ne se distinguent que par le fait que l'une :

- i) : autorise un deuxième demandeur à avoir recours à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique du dossier du médicament de référence si la personne responsable de la mise sur le marché a donné son consentement, que l'autre :
- iii) : autorise un deuxième demandeur à avoir recours à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique du dossier du médicament de référence s'il est autorisé depuis plus de 6 ou 10 ans dans la Communauté.

Les juges concluent que des médicaments ne peuvent être considérés comme essentiellement similaires aux fins de l'application de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), i) ou iii), de la directive 65/65 modifiée lorsqu'ils ne sont pas bioéquivalents.

Le Néoral n'est pas bioéquivalent au Sandimmun. Par conséquent, Néoral n'est pas essentiellement similaire au Sandimmun.

Sur la définition de la forme pharmaceutique :

A l'époque des faits, ni la directive 65/65/CEE modifiée, ni la législation communautaire n'avaient auparavant défini la forme pharmaceutique.

La liste des termes de référence de la Pharmacopée européenne, du Conseil de l'Europe, définit la forme pharmaceutique comme la combinaison de la forme sous laquelle un produit pharmaceutique est présenté par le fabricant et de la forme sous laquelle il est administré, y compris la forme physique.

¹³ Arrêt Generics (UK) C-368/96, point 36 et 37

Les dispositions des monographies de la Pharmacopée européenne sur les formes pharmaceutiques sont applicables à toute demande d'AMM¹⁴.

Par conséquent, dans le cadre de la procédure abrégée prévue à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), i) ou iii), de la directive 65/65 modifiée, la définition de la forme pharmaceutique est celle retenue par la pharmacopée européenne, à savoir la forme sous laquelle un produit pharmaceutique est présenté par le fabricant et de la forme sous laquelle il est administré, y compris la forme physique.

Le Sandimmun, le Néoral et le SangCya se présentent sous la forme d'une solution destinée à être diluée dans une boisson en vue de l'administration au patient.

Le fait qu' après dilution, ces trois produits forment respectivement, une macroémulsion, une microémulsion et une nanodispersion, ne s'oppose pas à ce qu'ils puissent être considérés comme ayant la même forme pharmaceutique à condition que les différences quant à la forme d'administration n'apparaissent pas significatives d'un point de vue scientifique.

¹⁴ Voir annexe de la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991, modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments, sous la lettre E, point 1

1.A.3. L'affaire SmithKline Beecham, C-74/03, 20 jan. 2005

Dans l'Union Européenne, les autorités compétentes délivrent des autorisations de mise sur la marché (AMM) pour des médicaments essentiellement similaires à des médicaments approuvés depuis plus de 6/10 ans dans l'Union, conformément à la procédure abrégée, instaurée par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments.

La Cour de Justice de la Communauté Européenne a été saisie sur la question de savoir si deux médicaments peuvent être essentiellement similaires, lorsque la substance active est présentée sous formes de sels différents. Elle a également été amenée à statuer sur la validité de la procédure abrégée si le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique fournit spontanément ou à la demande des autorités compétentes des données supplémentaires visant à démontrer la similarité essentielle des deux sels de la substance active.

Dans l'arrêt du 20 janvier 2005, la Cour de Justice a conclu qu'une demande d'AMM pour un médicament générique peut être traitée dans le cadre de la procédure abrégée lorsque ce médicament contient la même fraction active sur le plan thérapeutique que le médicament de référence, mais associé à un autre sel et qu'un demandeur d'AMM peut, spontanément ou à la demande de l'autorité compétente d'un État membre, fournir une documentation supplémentaire sous la forme de certains essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques dans le but de démontrer que son médicament est essentiellement similaire au médicament de référence.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

Le 19 février 2003, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par l'Østre Landsret (Danemark) est parvenue à la Cour de Justice de la Communauté Européenne (CJCE).

Le litige oppose SmithKline Beecham plc à Lægemiddelstyrelsen, l'agence nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Danemark, en présence de Synthon BV et Genthon BV, deux sociétés hollandaises commercialisant des médicaments génériques.

SmithKline Beecham conteste l'octroi par l'autorité compétente du Danemark, de deux autorisations de mise sur le marché de la paroxétine, médicaments génériques du Seroxat, introduites par les sociétés Synthon et Genthon.

La Cour doit se prononcer sur l'interprétation de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments :

L'article 3 de la directive 65/65 prévoit que la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché est une condition nécessaire pour qu'un médicament puisse être mis sur le marché d'un État membre.

L'article 4 de la même directive dispose que : *«En vue de l'octroi de [l'AMM] prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre. (...) À cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants: (...)*

8. Résultat des essais :

— *physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*

— *pharmacologiques et toxicologiques,*

— *cliniques. Toutefois, et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale: a) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer: (...) iii) soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande; (...)*

Un État membre peut (...) étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les

besoins de la santé publique l'exigent (...).

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

(...)»

Les procédures instaurées par l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), i) à iii), de la directive 65/65 sont communément désignées sous le nom de «procédures abrégées». La procédure spécifique d'obtention des AMM instaurée par l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), dernier alinéa (la «réserve»), est une procédure abrégée dite hybride.

La période de protection administrative des données est fixée au Danemark à 6 ans.

Le litige :

SmithKline Beecham est titulaire de 2 autorisations de mise sur le marché pour le Seroxat, dont la substance active est la paroxétine hydrochloride semi-hydrate. L'une a été délivrée pour le Seroxat dosé à 20 mg de paroxétine. L'autre a été délivrée pour le Seroxat dosé à 30 mg de paroxétine.

La première AMM du Seroxat a été obtenue en 1993.

En juillet 1999, les sociétés Synthon et Genthon introduisent auprès de l'autorité danoise compétente des demandes d'AMM pour la paroxétine «Synthon» et la paroxétine «Genthon».

Leurs demandes ont été déposées selon la procédure abrégée. Le médicament de référence est le Seroxat. Les médicaments génériques contiennent de la paroxétine sous forme d'un sel différent, le mésylate.

Synthon et Genthon ont produit aux dossiers de demandes de mise sur le marché :

- les résultats des essais de bioéquivalence entre les deux sels,

- une sélection de résultats d'essais pharmacologiques et toxicologiques effectués sur l'animal, tels que prévus à l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments, modifiée par la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991.

L'agence danoise a conclu, au vu de la documentation versée aux dossiers de demande d'AMM qu'il n'y avait pas de différences entre les deux sels de paroxétine en ce qui concerne la toxicité.

La paroxétine hydrochloride semi-hydrate contenue dans le Seroxat présentait une toxicité légèrement supérieure à celle de la paroxétine mésylate figurant dans la documentation préclinique de Synthon et de Genthon.

Les experts externes, qui ont également procédé à une évaluation des documents joints aux demandes de Synthon et de Genthon, ont notamment conclu que :

« les effets pharmacologiques et les effets secondaires liés résultent exclusivement de la molécule paroxétine, la forme de sel n'étant que secondaire, tant que la biodisponibilité est identique ».

Il n'a pas été constaté de différences de biodisponibilité entre les deux formes de sels.

L'autorité compétente danoise, le Lægemiddelstyrelsen, a par conséquent octroyé les AMM pour les médicaments génériques Synthon/Genthon. SmithKline Beecham conteste la légalité de cette décision et introduit un recours devant l'Østre Landsret. SmithKline Beecham soutient que le Seroxat et les médicaments Synthon/Genthon ne sont pas essentiellement similaires, car ils contiennent des substances actives différentes.

Le fait que des données pharmacologiques et toxicologiques supplémentaires ont été nécessaires en vue de démontrer la similarité essentielle suffirait à confirmer que les substances actives du Seroxat, la paroxétine hydrochloride semi-hydratée, et du médicament Synthon/Genthon, la paroxétine mésylate, sont différentes.

En effet, la production d'éléments supplémentaires sous la forme d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques dans le cadre d'une procédure

abrégée ne serait autorisée qu'en vertu de la réserve, à savoir lorsque le nouveau médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent.

Les questions préjudicielles :

L'Østre Landsret a décidé de surseoir à statuer et de poser à la CJCE, les deux questions préjudicielles suivantes :

« 1) L'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE permet-il d'autoriser un médicament par la procédure abrégée de demande d'AMM quand une forme de sel de la substance active du produit est changée par rapport à celle utilisée pour le produit de référence?

2) La procédure abrégée de demande d'AMM peut-elle être suivie si un demandeur, spontanément ou à la demande d'une autorité nationale, fournit une documentation supplémentaire sous la forme d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques dans le but de démontrer que le produit est 'essentiellement similaire' au produit de référence ? »

La décision de la Cour :

Un médicament est essentiellement similaire, au sens de l'article 4, troisième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, à un médicament original lorsqu'il satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, des différences significatives par rapport au médicament original en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité¹⁵.

15 Arrêt Generics (UK) C-368/96, point 36

La réponse à la seconde question :

Selon SmithKline Beecham (et le gouvernement du Royaume-Uni), la distinction existant entre la procédure abrégée prévue à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), et la procédure abrégée hybride instituée par la réserve a son importance. Cette distinction serait vidée de son sens si la définition de la similarité essentielle adoptée par la Cour dans l'arrêt Generics devait être assouplie et que la production habituelle de données supplémentaires était autorisée dans un éventail plus large de circonstances que celles explicitement ou implicitement prévues dans la réserve (lorsque le nouveau médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent).

Ils soutiennent que la condition finale, à savoir qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, des différences significatives par rapport au médicament original en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité, ne devrait être utilisée qu'à titre complémentaire afin de se prémunir contre le risque qu'un changement affectant les excipients utilisés rende le médicament générique moins sûr ou moins efficace.

Etant donné qu'un demandeur devrait en général fournir des données supplémentaires pour démontrer que, nonobstant un changement de la forme de sel, aucune différence significative ne s'en est suivie quant à la sécurité et à l'efficacité des deux médicaments à comparer, le critère « d'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs » ne serait plus un critère indépendant.

Les juges rappellent que, selon le libellé de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65/CEE, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer que son médicament est essentiellement similaire au médicament de référence. Or, une telle démonstration peut nécessiter que le demandeur fournisse des données supplémentaires. En outre, rien, dans la réserve, ne suggère que des données supplémentaires ne peuvent être fournies qu'en application de cette disposition. En effet, les données à fournir dans le cadre de la réserve et celles visées à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65 poursuivent des objectifs différents. Les premières visent à compenser un défaut de

similarité essentielle tandis que les secondes tendent à prouver l'existence de cette similarité.

Dans ces conditions, il convient de répondre à la seconde question que, à l'appui d'une demande introduite au titre de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, un demandeur peut, spontanément ou à la demande de l'autorité compétente d'un État membre, fournir une documentation supplémentaire sous la forme de certains essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques dans le but de démontrer que son médicament est essentiellement similaire au médicament de référence.

La réponse à la première question :

SmithKline Beecham (et le gouvernement du Royaume-Uni) fait valoir que, compte tenu de la différence de substance active utilisée, le Seroxat et le médicament Synthon/ Genthon ne sont pas essentiellement similaires. La différence tenant aux sels exclut que les médicaments répondent au critère d'identité de la composition qualitative et quantitative du principe actif. Ils font valoir de plus que la simple substitution d'un sel par un autre peut affecter l'efficacité thérapeutique, en augmentant ou en réduisant l'absorption de ce médicament et sa biodisponibilité, ou peut affecter le potentiel ou la stabilité toxique de celui-ci et entraîner des effets néfastes.

Selon Synthon, Genthon (et les gouvernements danois et néerlandais, la commission européenne), il conviendrait de se fonder sur une évaluation de l'action thérapeutique des deux médicaments à comparer. La nécessité d'une identité stricte entre les substances actives ne découle pas de la définition de la similarité essentielle donnée par Generis en 1998. Synthon, Genthon et le gouvernement danois font observer que la partie négative du sel, à savoir la partie du sel qui est différente dans les médicaments concernés, ne constitue qu'un élément inerte permettant aux produits d'être fabriqués sous forme de comprimés. Ils soutiennent que, lors de l'ingestion d'un tel comprimé, les deux parties du sel qui entrent dans la composition de ce comprimé se séparent et que seule la partie positive du sel est absorbée, tandis que

l'autre partie est éliminée par le corps. La commission et le gouvernement danois, quant à eux, distinguent la fraction active du sel sur le plan thérapeutique de la partie négative de ce sel qu'ils qualifient d'élément inerte.

À ce stade, il convient donc de relever que, dans l'arrêt Generics (UK) C-368/96 de 1998, la Cour n'a pas défini la notion de principe actif :

- La nécessité d'une correspondance moléculaire exacte entre les composants actifs ne découle pas du critère de similarité essentielle tel que précisé par la Cour dans son arrêt Generics.
- Le libellé de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, ne se limite pas à exiger une similarité essentielle entre les deux médicaments.
- La définition de cette notion donnée par la Cour dans l'arrêt Generics, n'excluent pas que deux médicaments non identiques, dans la mesure où leur substance active contient des sels différents, puissent être des produits essentiellement similaires au sens de cette disposition.

Par ailleurs, tous semblent s'accorder sur le fait que, lorsqu'il est examiné si deux produits sont essentiellement similaires, il est plus réaliste de se fonder sur l'action thérapeutique que sur la structure moléculaire précise des composants actifs.

Tout changement affectant tout élément inerte, y compris le remplacement d'une forme de sel par une autre présente un risque d'affecter la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Ce risque ne suffit pas en lui-même pour conclure que la différence tenant aux sels utilisés dans la substance active implique que les médicaments ne sont pas essentiellement similaires au sens de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE.

C'est justement afin d'éviter un tel risque que, conformément à la définition découlant de l'arrêt Generics (UK) de 1998, des médicaments ne sont pas considérés comme essentiellement similaires s'il apparaît, compte tenu des connaissances scientifiques, des différences significatives par rapport au médicament original en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.

Deux médicaments ne peuvent donc être considérés comme essentiellement similaires si la différence, entre le médicament original et le médicament générique

pour lequel l'AMM est demandée, est significative en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Le gouvernement du Royaume-Uni préconise une application stricte de la définition de la similarité essentielle afin de maintenir un juste équilibre entre les intérêts des entreprises innovatrices et ceux des fabricants de médicaments génériques.

La Cour rappelle que ces entreprises sont protégées par la période de six ou de dix ans d'exclusivité des données prévue à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE et que l'exigence d'une similarité essentielle vise en premier lieu à sauvegarder la santé publique. L'interprétation selon laquelle deux médicaments peuvent être essentiellement similaires au sens de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, même si leurs substances actives sont associées à des sels différents, est celle qui correspond le mieux à l'objectif spécifique visé par la procédure abrégée, qui est de permettre l'économie du temps et des coûts nécessaires pour rassembler les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, et d'éviter la répétition des essais sur l'homme ou sur l'animal.

Par ailleurs, l'interprétation, selon laquelle deux sels différents qui contiennent la même fraction active sur le plan thérapeutique peuvent être essentiellement similaires au sens de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, est celle retenue dans les lignes directrices publiées par la Commission dans « *la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume II: Avis aux demandeurs d'AMM de médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne* », version de 1998, qui était alors en vigueur lorsque Synthon et Genthon ont présenté des demandes d'AMM pour leurs produits.

Enfin, il y a lieu d'écarter les arguments de SmithKline Beecham et du gouvernement du Royaume-Uni, suivant les conclusions de l'avocat général :

- de la définition de «composition qualitative» d'un médicament, donnée à l'annexe de la directive 75/318, impliquant que le composant actif doit s'entendre, s'agissant de sels, comme comprenant à la fois la fraction thérapeutique et la portion annexe de la molécule, et doit être identifié comme tel¹⁶ :

« Pour notre part, nous ne pensons pas que ladite annexe puisse être déterminante aux fins de la présente affaire. Elle visait à l'époque à énoncer les renseignements et documents devant accompagner les demandes d'AMM. Dans ce contexte, il est logique que la composition qualitative de la substance active doit être décrite de façon exhaustive. L'approche est différente lorsqu'il s'agit d'interpréter les critères de la similarité essentielle précisés par la Cour dans l'arrêt Generics »

- de la référence faite au règlement (CE) n° 541/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre, lequel, à son annexe II, impose de demander une nouvelle AMM en cas de «changements du ou des principes actifs», ce qui, selon cette même annexe, comprend le «remplacement du ou des principes actifs par un sel (...) différent (avec la même fraction thérapeutique)»¹⁷ :

« Comme le fait observer le gouvernement du Royaume-Uni, la Cour a expressément jugé, dans l'affaire Generics (UK), qu'il n'apparaissait pas que l'annexe II du règlement n° 541/95 ait une quelconque pertinence aux fins de l'application de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), 19 iii), de la directive »

16 Conclusions de l'avocat général M. F. G. Jacobs présentées le 16 septembre 2004 point 80

17 Conclusions de l'avocat général M. F. G. Jacobs présentées le 16 septembre 2004, point 82

— des définitions contenues dans le règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique»¹⁸ :

« L'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique», définit un médicament similaire comme «un médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique». Une substance active similaire est à son tour définie comme «une substance active identique ou une substance active ayant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire (mais pas nécessairement toutes les caractéristiques de structure moléculaire) et qui agit par le même mécanisme». Selon cette définition, elle comprend les «isomères, mélanges d'isomères, complexes, esters, sels et dérivés non covalente de la substance active originale, ou une substance active qui ne diffère de la substance active originale que par des variations mineures de la structure moléculaire, telle qu'un analogue structural».

La circonstance que deux produits sont considérés comme étant similaires, et non identiques, lorsqu'ils prennent la forme de différents sels est censée illustrer le fait que de tels produits ne peuvent avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs aux fins du critère de la similarité essentielle défini dans l'arrêt Generics (UK).

À notre avis, les définitions contenues dans le règlement n° 847/2000 sont très spécifiques à leur contexte et ne sont pas pertinentes lorsqu'il s'agit d'interpréter l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive. Nul ne prétendra, pensons-nous, que deux sels différents ayant la même partie thérapeutiquement active sont identiques. La question qui se pose dans la présente affaire est celle de savoir s'ils peuvent être considérés comme ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs.⁸⁸ En tout état de cause, même en supposant que l'article 3 de ce règlement est pertinent, une définition d'une substance active similaire est censée englober

18 Conclusions de l'avocat général M. F. G. Jacobs présentées le 16 septembre 2004, points 85 à 89

une substance active identique et ne peut donc guère servir de fondement à une distinction entre des substances similaires et des substances identiques. Dès lors, nous ne croyons pas que l'une quelconque des différentes dispositions législatives auxquelles se réfèrent SmithKline Beecham et le gouvernement du Royaume-Uni aille à l'encontre de notre conclusion selon laquelle deux produits ayant la même partie thérapeutiquement active, mais sous forme de différents sels, peuvent être essentiellement similaires au sens de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive. »

La Cour, suivant l'argumentation de l'avocat général, conclut qu'une demande d'AMM pour un médicament peut être traitée dans le cadre de la procédure abrégée lorsque ce médicament contient la même fraction active sur le plan thérapeutique que le médicament de référence, mais associé à un autre sel.

Le Seroxat, dont la substance active est la paroxétine hydrochloride semi-hydrate est le médicament de référence. Les demandes d'AMM pour des médicaments génériques contenant de la paroxétine sous forme de mésylate peuvent être introduites dans le cadre d'une procédure abrégée en référence au Seroxat, dans la mesure où il est démontré que la fraction active de paroxétine est identique.

Les deux sels sont bioéquivalents. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne leur toxicité.

1.B. L'apport de la jurisprudence sur la protection juridique du médicament

1.B.1. L'affaire Generics, C-368/98, 3 déc. 1998

L'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, permet de recourir à la procédure abrégée si la spécialité pharmaceutique pour laquelle est demandée une autorisation de mise sur la marché (AMM) est essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande.

La Cour de Justice des Communautés Européennes a été saisie afin de définir la règle à appliquer concernant la protection administrative des données pour les nouvelles indications thérapeutiques, doses, formes de dosage et posologies.

Dans l'arrêt du 3 décembre 1998, elle conclut qu'une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, de différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. Une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande et peut être autorisée, selon la procédure abrégée, pour toutes les indications thérapeutiques, pour toutes les formes de dosage déjà autorisées, les doses ou les posologies déjà autorisées.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits¹⁹ :

Le 22 novembre 1996, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 177 CE introduite par la High Court of Justice (Angleterre et Pays de Galles), Queen's Bench Division du Royaume-Uni (cour administrative) est parvenue à la Cour de Justice de la Communauté Européenne (CJCE).

Les juges doivent se prononcer sur l'interprétation de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relative aux spécialités pharmaceutiques, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986.

Les 3 litiges²⁰ :

- Le litige « captopril »
- Le litige « aciclovir »
- Le litige « ranitidine »

Le premier litige oppose Generics Ltd à la Medecines Control Agency (MCA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) à usage humain du Royaume-Uni. La MCA a refusé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments génériques à base de captopril.

Les deux autres litiges opposent the Wellcome Foundation Ltd et Glaxo operations Ltd à la Medecines Control Agency (MCA). Les titulaires originaux des autorisations de mise sur le marché pour l'aciclovir et la ranitidine contestent la décision de la MCA d'accorder des AMM aux génériqueurs.

19 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. paragraphe 1

20 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. paragraphe 1

Les questions préjudicielles :

Glaxo et Wellcome considèrent que la procédure abrégée ne s'applique pour une demande d'AMM générique qu'aux conditions suivantes :

- identité de composition par rapport au médicament original,
- médicament original autorisé depuis plus de 10 ans,
- Chaque indication thérapeutique, dose, forme de dosage et posologie autorisées depuis plus de 10 ans.

Generics estime que la procédure abrégée s'applique pour une demande d'AMM générique aux conditions suivantes :

- identité de composition par rapport au médicament original,
- médicament original autorisé depuis plus de 10 ans,
- pas de nouvelle protection de 10 ans pour les indications, doses, formes de dosage et posologies.

La MCA considère que l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, tel que modifié, doit s'appliquer de la manière suivante :

- identité de composition par rapport au médicament original,
- médicament original autorisé depuis plus de 10 ans,
- pas de nouvelle protection de 10 ans pour tout ajout ou modification concernant les indications, doses, formes de dosage et posologies entrant dans le champ d'application du règlement CE n°541/95²¹,
- nouvelle protection de 10 ans si ces ajouts ou modifications constituent des innovations d'une importance thérapeutique majeure, ce qui est le cas lorsqu'une nouvelle demande d'AMM est requise en vertu de l'annexe II du règlement n° 541/95. Dans cette hypothèse, de tels ajouts ou modifications, faisant l'objet d'une première AMM, ne pourraient pas, avant qu'une période de dix ans se soit écoulée depuis la date de délivrance de celle-ci, faire l'objet d'une AMM délivrée suite à une demande générique selon la procédure abrégée.

Dans ce contexte, la Cour administrative du Royaume-Uni surseoit à statuer et porte

²¹ Règlement (CE) n° 541/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre

l'affaire devant la CJCE. Il est alors demandé à la Cour de répondre aux questions préjudicielles suivantes :

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

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

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

c) seulement:

1. les indications pour lesquelles le produit A a été autorisé dans l'Union européenne selon les dispositions communautaires en vigueur depuis 6/10 ans; et

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

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

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

a) toutes les formes de dosages et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A est actuellement autorisé dans l'État membre concerné à la date de la demande présentée pour le produit B; ou

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

c) seulement:

1. les formes de dosage et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A a été autorisé dans l'Union européenne selon les dispositions communautaires en vigueur depuis 6/10 ans; et

2. les formes de dosages et/ou les doses et/ou les posologies pour lesquelles le produit A a été autorisé depuis une période plus courte, et qui ne nécessitaient pas

une nouvelle demande d'autorisation au titre des dispositions de l'annexe II du règlement n°541/95 ou qui (le cas échéant) n'auraient pas nécessité une telle demande si le règlement précité avait été en vigueur au moment où la forme de dosage et/ou la dose et/ou la posologie en cause a été ajoutée à la suite de la modification d'une autorisation existante; ou

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

Les réponses aux deuxième et/ou troisième questions sont-elles différentes si les demandes originales ou abrégées d'autorisation de mise sur le marché ont été introduites avant le 16 mars 1995, date d'entrée en vigueur du règlement n°541/95 ? »

La décision de la Cour :

Sur la protection administrative des données :

La Cour de Justice est amenée à statuer sur les indications thérapeutiques pouvant être autorisées, selon la procédure abrégée, notamment celles autorisées depuis moins de 6 ou 10 ans dans la Communauté Européenne.

L'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE modifiée permet de recourir à la procédure abrégée si la spécialité pharmaceutique pour laquelle est demandée une AMM est essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande.

Dès lors, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. L'autorité compétente en matière de délivrance d'autorisations de mise sur la marché se réfère à la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique relative à la spécialité originale. Or, cette documentation peut notamment couvrir tant des indications thérapeutiques du produit original autorisées depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté que des indications thérapeutiques autorisées depuis moins de 6 ou 10 ans. Se pose donc la question de savoir si la dispense de fournir la documentation

pharmacologique, toxicologique et clinique, instituée en faveur du demandeur d'une AMM, a pour conséquence que toutes les indications thérapeutiques couvertes par la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique relative à la spécialité originale peuvent faire l'objet d'une AMM au bénéfice du demandeur, ou bien si la documentation concernant les indications autorisées depuis moins de 6 ou 10 ans, ou du moins certaines d'entre elles, jouit d'une nouvelle période de protection autonome.

La Cour constate que l'identité des indications thérapeutiques ne figure pas au nombre des critères devant être remplis afin que deux spécialités pharmaceutiques puissent être considérées comme essentiellement similaires.

Une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, de différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.

Le demandeur d'une AMM pour une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande n'est pas tenu de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique, quelles que soient les indications thérapeutiques auxquelles la documentation relative à la spécialité originale se réfère.

La Cour affirme avec force que le fait d'accorder un délai autonome de protection à la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique couvrant certaines indications thérapeutiques est contraire au libellé de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE modifiée et de la définition de la notion de spécialités pharmaceutiques essentiellement similaires.

Ainsi, elle indique au gouvernement du Royaume-Uni que les distinctions, énoncées dans le règlement n° 541/95 et son annexe II, entre de simples modifications et des modifications de grande importance thérapeutique pour lesquelles le Royaume-Uni réclame une nouvelle période de protection, ne peuvent être recevables. En raison notamment de ce que l'annexe II du règlement n° 541/95 dispose que la présente annexe est établie sans préjudice des dispositions de l'article 4 de la directive

65/65/CEE et que ce règlement vise à fixer les règles administratives applicables aux modifications des autorisations de mise sur le marché. Elle indique également à la Commission que la notion d'innovation thérapeutique majeure n'est pas suffisamment déterminée et qu'il ne serait être appliqué une période de protection autonome sans porter atteinte au principe de sécurité juridique.

La Cour conclut qu'une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande peut être autorisée, selon la procédure abrégée prévue à l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, modifiée, pour toutes les indications thérapeutiques déjà autorisées pour ledit médicament.

La Cour de Justice est amenée à statuer sur les formes de dosage, les doses ou les posologies pouvant être autorisées, selon la procédure abrégée, notamment celles autorisées depuis moins de 6 ou 10 ans dans la Communauté Européenne.

Cette question est, mutatis mutandis, identique à la question précédente relative aux indications thérapeutiques.

Par conséquent, la Cour parvient à la même conclusion :

Une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande peut être autorisée, selon la procédure abrégée prévue à l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, modifiée, pour toutes les formes de dosage, les doses ou les posologies déjà autorisées pour ledit médicament.

Sur l'entrée en vigueur des décisions :

Les juges ont été amené à se pencher sur le fait que les demandes originales ou abrégées d'AMM ont été introduites avant la date d'entrée en vigueur du règlement n° 541/95 a une incidence sur les réponses à apporter aux questions préjudicielles concernant la protection administrative des indications thérapeutiques, formes de

dosage, doses et posologies. Il n'apparaît pas que Le règlement n° 541/95 ait une quelconque pertinence aux fins de l'application de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée. Le fait que les demandes originales ou abrégées d'AMM ont été introduites avant la date d'entrée en vigueur du règlement n° 541/95 n'a pas d'incidence sur les réponses à apporter aux questions préjudicielles.

Le captopril Generics est un médicament essentiellement similaire au Capoten, médicament commercialisé par Squibb au Royaume-Uni et autorisé depuis plus de 10 ans.

Le captopril Generics satisfait aux 3 critères de la similarité essentielle :

- identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs,**
- identité de la forme pharmaceutique,**
- bioéquivalent au Capoten sans différence significative en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.**

L'autorité compétente octroie au Captopril Generics une AMM pour toutes les indications thérapeutiques de Capoten, y compris celles autorisées depuis moins de 10 ans.

La ranitidine Generics est un médicament essentiellement similaire au Zantac, médicament commercialisé par Glaxo au Royaume-Uni et autorisé depuis plus de 10 ans.

La ranitidine Generics satisfait aux 3 critères de la similarité essentielle à savoir :

- identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs,**
- identité de la forme pharmaceutique,**
- bioéquivalent au Zantac sans différence significative en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.**

L'autorité compétente octroie à la ranitidine Generics une AMM pour toutes les indications thérapeutiques, les voies d'administration et les dosages de ranitidine, y compris les indications thérapeutiques, les voies d'administration et les dosages qui avaient été approuvés dans la Communauté depuis moins de 10 ans.

L'aciclovir Gea est un médicament essentiellement similaire au Zovirax, médicament commercialisé par Wellcome au Royaume-Uni et autorisé depuis plus de 10 ans.

L'aciclovir Gea satisfait aux 3 critères de la similarité essentielle à savoir :

- identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs,**
- identité de la forme pharmaceutique,**
- bioéquivalent au Zovirax sans différence significative en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.**

L'autorité compétente octroie à l'aciclovir Gea une AMM pour toutes les indications thérapeutiques, les voies d'administration et les dosages d'aciclovir, y compris les indications thérapeutiques, les voies d'administration et les dosages qui avaient été approuvés dans la Communauté depuis moins de 10 ans.

1.B.2. L'affaire Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004

Dans l'union européenne, les autorités compétentes octroient des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des médicaments génériques par référence aux médicaments déjà approuvés. En vertu de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée, dès lors qu'il est démontré qu'un médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Aux termes du dernier alinéa de cette disposition, dans le cas où le médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis. Ce dernier alinéa s'appelle « la réserve ». Lorsqu'une demande d'AMM abrégée est présentée en vertu d'un ou plusieurs cas de la réserve, la procédure est dite « procédure abrégée hybride ».

La cour de justice des communautés européennes (CJCE) a été saisie sur la question de savoir quelles sont les conditions d'application de la procédure abrégée hybride puis si des données cliniques démontrant la supra-disponibilité d'un médicament par rapport au médicament original, autorisé depuis plus de 6 ou 10 ans, pouvait faire l'objet d'une nouvelle protection administrative des données de 6 ou 10 ans.

Dans l'arrêt du 29 avril 2004, les juges communautaires ont conclu :

- que la réserve, à savoir la procédure abrégée hybride s'applique aux demandes d'autorisation de mise sur le marché introduites en vertu du point 8, sous a), i) ou iii). Une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être introduite en vertu de la réserve, par référence à un médicament autorisé, à la condition que le médicament pour lequel est demandée l'AMM soit essentiellement similaire au médicament autorisé, à l'exception, le cas échéant, d'une ou de plusieurs des différences mentionnées dans la réserve.
- qu'une autorité compétente d'un Etat membre est autorisée à se référer aux

données de moins de 6/10 ans du produit B issu du développement du produit A autorisé depuis plus de 6/10 ans, alors que les données consistent en des essais cliniques, fournis pour démontrer que le produit B est sûr, bien que suprabiodisponible par rapport au produit A lorsqu'il est administré selon le même dosage.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits²² :

Le 5 mars 2001, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par la Court of Appeal (Angleterre et Pays de Galles) est parvenue à la Cour De Justice des Communautés Européennes (CJCE).

La Cour doit se prononcer sur l'interprétation de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments dans sa version résultant des directives 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, 89/341/CEE du Conseil, du 3 mai 1989, et 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993.

Le litige²³ :

Le litige concerne des médicaments ayant pour principe actif la ciclosporine.

Le litige oppose Novartis Pharmaceuticals UK Ltd à la Medicines Control Agency (MCA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Royaume-Uni.

Novartis conteste la validité de 2 autorisations de mise sur le marché accordées par la MCA le 27 janvier 1999 à SangStat UK Ltd et à lmtix-SangStat UK Ltd, pour une solution orale de ciclosporine.

Le Sandimmun, le Néoral et le SangCya sont destinés à être administrés par voie orale aux patients.

Ils se présentent, au stade du produit fini, sous forme de solution. Ils sont pris par le

22 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. paragraphe 2

23 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. paragraphe 2

patient, mélangés à une boisson. Il existe toutefois des différences entre ces trois produits. Lorsqu'ils sont dilués pour être administrés au patient, ils réagissent différemment. Tandis que, dans un environnement aqueux, le Sandimmun forme une macroémulsion, le Néoral forme une microémulsion et le SangCya subit un processus de nanodispersion. Cela a un effet sur leur biodisponibilité, à savoir sur la vitesse et les proportions de leur assimilation par l'organisme et de leur transfert vers le site d'action.

Sandimmun :

En 1983, les autorités compétentes du Royaume-Uni délivrent une première AMM au Sandimmun, médicament contenant comme principe actif la ciclosporine, sur la base d'un dossier complet. Le titulaire de l'AMM est Sandoz Pharmaceuticals UK, devenu Novartis Pharmaceuticals Ltd.

Néoral :

Le 3 mai 1994, les autorités compétentes allemandes accordent une première AMM au Néoral, autre médicament contenant comme principe actif la ciclosporine, dont le titulaire est Novartis.

Le 29 mars 1995, les autorités compétentes du Royaume-Uni accordent à leur tour une autorisation de mise sur le marché au Néoral.

La demande d'AMM est présentée sous la forme d'une procédure abrégée hybride. Le Sandimmun est identifié comme produit de référence. La demande d'AMM combine les dispositions de la directive 65/65/CEE :

- du point 8, sous a), i) : avec consentement (donné par Novartis à Novartis),
- et de la réserve : des données cliniques spécifiques au Néoral ont été versées au dossier de demande. Les indications thérapeutiques pour le Néoral incluent toutes les indications thérapeutiques approuvées pour le Sandimmun. Novartis revendique en plus l'utilisation du Néoral dans le traitement du syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant ou résistant aux stéroïdes chez les adultes et les enfants.

Les études de biodisponibilités comparatives démontent que le Néoral est absorbé plus rapidement et plus régulièrement dans le sang des patients que le Sandimmun. L'influence des aliments ingérés concomitamment et des autres facteurs variables est sensiblement réduite pour le Néoral par rapport au Sandimmun. Les tests ont établi que le Néoral a, approximativement, une biodisponibilité supérieure de 29 % à

celle du Sandimmun.

Le Néoral n'est donc pas bioéquivalent au Sandimmun.

Au cours de l'évaluation de la demande, la MCA a indiqué que l'autorisation ne serait pas accordée si des données relatives aux essais cliniques à long terme n'étaient pas fournies. Novartis a prolongé ses essais cliniques.

En janvier 1997, Le Néoral a été approuvé dans le traitement du syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant ou résistant aux stéroïdes chez les adultes et les enfants.

Le Sandimmun co-existe sur le marché au Royaume-Uni, avec le Néoral. Le Sandimmun ne représente plus qu'un faible pourcentage du marché de la ciclosporine.

Acceptine et SangCya (ci-après "SangCya") :

Le 27 janvier 1999, la MCA délivrent 2 AMM à la société SangStat pour le SangCya et l'Acceptine, médicaments ayant pour principe actif la ciclosporine.

La microémulsion du Néoral étant couverte par un brevet, SangCya est présenté sous forme d'une solution orale formant une nanodispersion en milieu aqueux.

Le médicament autorisé depuis plus de 10 ans dans la Communauté identifié comme médicament de référence est le Sandimmun.

Les demandes d'AMM sont alors introduites dans le cadre de la procédure abrégée hybride, conformément aux dispositions combinées du point 8, sous a), iii), et de la réserve (usage thérapeutique différent du fait des indications supplémentaires accordées au Néoral par rapport au Sandimmun).

SangStat a joint à sa demande des données visant à démontrer la supra-biodisponibilité du SangCya par rapport au Sandimmun ainsi que la similarité essentielle de ces produits. Des études tendant à démontrer la bioéquivalence entre le SangCya et le Néoral commercialisé aux États-Unis ont également été jointes à la demande.

Lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché du SangCya, la MCA s'est non seulement référée au dossier d'AMM du Sandimmun, mais aussi au dossier d'AMM du Néoral, déposé par Novartis 5 ans plus tôt.

Les questions préjudicielles :

Novartis introduit alors un recours auprès de la Court of Appeal (Angleterre et Pays de Galles) qui surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il s'agit notamment de savoir si la MCA pouvait dispenser SangStat de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et était ainsi en droit à se référer aux résultats fournis par Novartis pour le Sandimmun et le Néoral.

Et plus particulièrement, il s'agit de savoir si, dans de telles circonstances, la dispense de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique, en combinaison avec la disposition relative à la réserve, s'applique, ou si la documentation fournie par Novartis dans le cadre de la procédure d'AMM du Néoral doit bénéficier d'un nouveau délai de protection de 6 ou 10 ans, de sorte qu'elle ne saurait être utilisée par SangStat dans le cadre de l'examen de la demande d'AMM du SangCya.

Il est alors demandé à la Cour de répondre aux questions préjudicielles suivantes :

Sur la protection administrative des données :

« Lors de l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau produit (C) en vertu de l'article 4, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, par référence à un produit (A) autorisé depuis plus de 6/10 ans, une autorité nationale compétente est-elle autorisée à se référer, sans le consentement du responsable de la mise sur le marché, à des données présentées à l'appui d'un produit (B) qui a été autorisé au cours des 6/10 dernières années? »

En cas de réponse affirmative, un tel renvoi peut-il être opéré lorsque:

a) le produit B a été autorisé en vertu de la procédure abrégée hybride de l'article 4, point 8, sous a), par référence au produit A; et

b) les données auxquelles il est fait référence consistent en des essais cliniques dont l'autorité nationale compétente a indiqué qu'ils seraient nécessaires en vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et qui ont été fournis pour démontrer que le produit B, bien que supra-biodisponible par rapport au produit A lorsqu'il est

administré selon le même dosage, est sûr ? »

Sur la réserve :

« a) Le dernier alinéa de l'article 4, point 8, sous a), de la directive 65/65 ('la réserve') ne s'applique-t-il qu'aux demandes introduites en vertu de l'article 4, point 8, sous a), iii), ou s'applique-t-il également aux demandes introduites en vertu de l'article 4, point 8, sous a), i)?

b) La similarité essentielle est-elle une condition préalable à l'utilisation de la réserve? »

La Décision de la Cour :

Sur la réserve :

La réserve s'applique-t-elle non seulement aux demandes introduites en vertu de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), mais également à celles introduites conformément au point 8, sous a), i), de cette disposition ?

Les 2 procédures abrégées définies à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), i) ou iii) ne se distinguent que par le fait que l'une :

- i) : dispense un deuxième demandeur de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique du dossier du médicament de référence si la personne responsable de la mise sur le marché a donné son consentement, que l'autre :

- iii) : dispense un deuxième demandeur de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique du dossier du médicament de référence s'il est autorisé depuis plus de 6 ou 10 ans dans la Communauté.

Le quatrième considérant de la directive 87/21²⁴, des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse. Or, s'il est inapproprié, d'un point de vue éthique et scientifique, de répéter tous les tests pour une demande qui satisfait par ailleurs à tous les critères posés par l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65, il est tout aussi inapproprié de répéter ces tests pour une demande qui satisfait par ailleurs aux critères énoncés au point i) de cette même disposition.

La Cour affirme donc que la réserve, à savoir la procédure abrégée hybride prévue à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), dernier alinéa, de la directive 65/65 modifiée, s'applique aux demandes d'AMM introduites en vertu du point 8, sous a), i) ou iii) de cette disposition.

La réserve est-elle spécifique aux cas où le médicament, pour lequel est introduite une AMM, est essentiellement similaire à un produit autorisé ?

Dans son arrêt Generics²⁵, la Cour a indiqué qu'une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères :

- de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- de l'identité de la forme pharmaceutique,
- de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, qu'elle présente de différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité.

La réserve s'applique dans le cas où le médicament :

- est destiné à un usage thérapeutique différent,
- ou doit être administré par des voies différentes,
- ou sous un dosage différent,

par rapport aux autres médicaments commercialisés, et les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis.

Si l'utilisation de la réserve n'était possible que lorsque le médicament concerné par

24 Directive 87/21/CEE du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques

25 Arrêt Generics C-368/96, 3 déc. 1998, point 36

la demande abrégée est essentiellement similaire au médicament de référence et notamment, bioéquivalent à ce dernier, la réserve s'avérerait largement inopérante s'agissant de médicaments devant être administrés par des voies différentes ou sous un dosage différent et ne serait applicable qu'aux cas d'usage thérapeutique différent.

Le demandeur, en vertu de la réserve, reste tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques appropriés ayant pour objet d'apporter la preuve de la sécurité et de l'efficacité du médicament.

La Cour conclut qu'une demande d'AMM d'un médicament peut être introduite en vertu de la réserve, par référence à un médicament autorisé, à la condition que le médicament pour lequel est demandée l'AMM soit essentiellement similaire au médicament autorisé, à l'exception, le cas échéant, d'une ou de plusieurs des différences mentionnées dans la réserve.

Sur la protection administrative des données :

Il est demandé à la Cour de répondre à la question de savoir si les données cliniques démontrant la supra-disponibilité du produit B, par rapport au produit A autorisé depuis plus de 6 ou 10 ans, pouvait faire l'objet d'une nouvelle protection administrative des données de 6 ou 10 ans.

Les juges communautaires rappellent que le demandeur d'une AMM pour une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande n'est pas tenu de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique. Il peut bénéficier d'une AMM pour toutes les indications thérapeutiques, y compris celles autorisées depuis moins de 6 ou 10 ans²⁶.

Le même raisonnement s'applique à toutes les voies d'administration, et tous les dosages.

Or, un médicament destiné à une voie d'administration différente que celle du médicament de référence, ou un médicament présenté sous un autre dosage que

²⁶ Voir arrêt Generics C-368/96, 3 déc. 1998, points 43 et 44

celui du médicament de référence ne peut pas satisfaire au critère de la bioéquivalence nécessaire à la similarité essentielle.

La Cour relève que si le demandeur d'une AMM pour un produit C n'était autorisé à se référer aux données versées au dossier d'AMM du produit B issu du développement du produit A que lorsque tous les critères de la similarité essentielle sont remplis, un tel renvoi ne serait donc autorisé que pour les cas d'usage thérapeutique différent (la biodisponibilité est identique dans un tel cas) et interdit pour les voies d'administration différentes et les dosages différents, ce qui implique une différence de biodisponibilité.

Dans le cadre d'une demande d'AMM pour un produit C, la Cour déduit que l'autorité compétente d'un Etat membre peut se référer aux données du produit B issu du développement du produit A autorisé depuis plus de 6/10 ans même s'ils diffèrent par une voie d'administration ou un dosage, ce qui implique que les produits A et B ont une biodisponibilité différente. Il n'y a pas de raison d'empêcher une autorité compétente de se référer aux données du produit B issu du développement du produit A même lorsqu'ils diffèrent uniquement par leur biodisponibilité, les voie d'administration et dosage demeurant inchangés.

Le Néoral supradisponible est issu du développement du Sandimmun. Le dossier d'AMM du Néoral contient des données cliniques démontrant la supradisponibilité du Néoral sur le Sandimmun. Les deux médicaments ne diffèrent donc uniquement par leur biodisponibilité.

La demande d'AMM pour le SangCya peut être introduite dans le cadre d'une procédure abrégée hybride. Le SangCya n' est pas essentiellement similaire au Sandimmun car ils ne sont pas bioéquivalents. En revanche, StangStat fournit une étude de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence entre le SangCya et le Néoral. La MCA est autorisée à se référer, aux fins d'évaluation du SangCya, aux données de biodisponibilité de moins de 10 ans versées pour le Néoral dans la mesure où le Sandimmun, médicament de référence est autorisé depuis plus de 6/10 ans.

Le SangCya est essentiellement similaire au Néoral.

1.B.3. L'affaire Eli Lilly, C-36/03, 9 déc. 2004

Dans l'Union Européenne, les autorités compétentes délivrent des autorisations de mise sur la marché (AMM) pour des médicaments essentiellement similaires à des médicaments approuvés depuis plus de 6/10 ans dans l'Union, conformément à la procédure abrégée, instaurée par la nouvelle directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Dans cette affaire, la Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE) a été amenée à statuer sur l'utilisation de la procédure abrégée dans le cas où la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un médicament qui ne remplit pas tous les critères de la similarité essentielle par rapport au médicament de référence autorisé depuis plus de 6 ou 10 ans, notamment du fait de sa forme pharmaceutique.

Dans l'arrêt du 9 décembre 2004, la Cour a jugé que la procédure abrégée est applicable à une demande d'AMM générique lorsque le médicament copié constitue une nouvelle forme pharmaceutique, issu du développement du médicament original, à condition que ce dernier ait été autorisé depuis plus de 6 ou 10 ans dans l'Union européenne.

Le cadre réglementaire à l'époque des faits :

Le 3 février 2003, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par la High Court of Justice (Angleterre et Pays de Galles), Queen's Bench Division du Royaume-Uni (cour administrative) est parvenue à la Cour De Justice des Communautés Européennes (CJCE).

Le litige oppose la société Approved Prescription Services Ltd (APS) (Royaume-Uni) à la Medecines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Royaume-Uni.

La MHRA a rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché de la fluoxétine, médicament générique, introduite par la société APS introduite en octobre 1999.

La Cour doit se prononcer sur l'interprétation de l'article 10(1), a), iii) de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

L'article 8, paragraphe 3, point i), de cette directive prévoit:

« À la demande [introduite en vue de l'octroi d'une AMM] doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I: (...) i) résultat des essais:

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*
- toxicologiques et pharmacologiques,*
- cliniques. »*

L'article 10, paragraphe 1, sous a), de la directive prévoyait dans sa rédaction en vigueur à la date des faits :

« Par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, point i), et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale: a) le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques s'il peut démontrer: (...)

iii) soit que le médicament est essentiellement similaire à un médicament autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande (...) un État membre peut (...) étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les médicaments mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. (...).

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

La procédure abrégée hybride est la procédure spécifique d'obtention d'AMM utilisant « la réserve » définie par ce dernier alinéa de l'article 10 (1) sous a).

la protection administrative des données est fixée à 10 ans au Royaume-Uni.

Le litige :

Eli Lilly est titulaire de deux autorisations de mise sur la marché pour le Prozac, médicament contenant de la fluoxétine comme substance active.

La première autorisation de mise sur le marché a été octroyée au Royaume-Uni le 25 novembre 1988 pour le Prozac (fluoxétine) présenté sous forme de gélules.

La deuxième autorisation de mise sur le marché a été octroyée au Danemark le 14 octobre 1992 et au Royaume-Uni le 28 octobre 1992 pour le Prozac présenté sous forme de liquide. Cette deuxième AMM a été obtenue sur la base de la procédure abrégée hybride en vertu de l'article 10 (1), a), dernier alinéa de la directive 2001/83/CE. Le médicament original est le Prozac en gélules. Eli Lilly invoque l'utilisation de la réserve, en raison de la différence de forme pharmaceutique entre Prozac gélule et Prozac liquide, et a fourni des données complémentaires pour démontrer que les deux médicaments sont bioéquivalents.

Le Prozac liquide constitue une extension de gamme du Prozac gélule.

La société APS introduit en octobre 1999 au Royaume-Uni, auprès de la MHRA, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la fluoxétine liquide. APS présente sa demande d'autorisation en invoquant la procédure abrégée en vertu de l'article 10(1), a), iii) : la fluoxétine liquide APS est essentiellement similaire au Prozac liquide. Les deux médicaments, fluoxétine liquide APS et Prozac liquide, remplissent les critères suivants : identité de composition qualitative et quantitative en principe actif, identité de forme pharmaceutique et bioéquivalence. APS a indiqué que la date de première AMM de son médicament de référence, était le 25 novembre 1988, date à laquelle le Prozac en gélules a été autorisé au Royaume-Uni, celui-ci représentant le premier médicament contenant de la fluoxétine à obtenir une autorisation de mise sur le marché.

La MHRA a rejeté dans un premier temps la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par la société APS pour la fluoxétine liquide présentée en vertu de l'article 10(1), a), iii). L'agence britannique considère que le Prozac liquide est le

médicament de référence aux fins de l'application de l'article 10(1), a), iii) de la directive 2001/83 et que ce médicament est autorisé depuis moins de 10 ans dans la Communauté européenne, par conséquent encore sous protection administrative.

Dans un deuxième temps, la MHRA invite la société APS à modifier le positionnement de sa demande en indiquant comme médicament de référence le Prozac en gélules autorisé depuis plus de 10 ans. Mais, la MHRA refuse d'examiner l'autorisation de mise sur le marché pour la fluoxétine liquide APS au motif que la société APS aurait dû fournir une étude de bioéquivalence comparant la fluoxétine liquide APS au Prozac en gélules.

Les questions préjudicielles :

APS introduit alors un recours auprès de la High Court of Justice (Angleterre et Pays de Galles), Queen's Bench Division du Royaume-Uni (cour administrative) qui surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il est alors demandé à la Cour de répondre à la question préjudicielle suivante :

« Une demande d'AMM introduite pour un médicament générique C (fluoxétine liquide APS) est-elle permise en application de l'article 10, paragraphe 1, sous a), iii), premier alinéa, de la directive 2001/83, lorsque la demande vise à établir que le médicament C est essentiellement similaire à un médicament princeps B (Prozac liquide), — alors que le médicament B (Prozac liquide) est relatif à un médicament original A (Prozac gélule), en ce sens que le médicament B (Prozac liquide) a été autorisé en tant qu'extension de gamme du médicament A (Prozac gélule), mais revêt une forme pharmaceutique différente du médicament A ou n'est pas, d'une autre manière, essentiellement similaire au médicament A au sens de l'article 10, paragraphe 1, sous a), iii),

— que la mise sur le marché du médicament A a été autorisée dans la Communauté depuis une période supérieure au délai de 6/10 ans prévu à l'article 10, paragraphe 1, sous a), iii), et — que la mise sur le marché du médicament B a été autorisée depuis une période inférieure au délai de 6/10 ans prévu à l'article 10, paragraphe 1, sous a), iii) ? »

La décision de la Cour :

Dans un premier temps, la Cour rappelle d'une part les critères de la similarité essentielle²⁷ :

- identité de composition qualitatif et quantitative en principes actifs,
- identité de forme pharmaceutique,
- bioéquivalence,

à condition qu'il n'apparaisse pas au regard des connaissances scientifiques, de différences significatives par rapport à la spécialité originale en matière de sécurité et d'efficacité.

D'autre part, les juges rappellent que les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments essentiellement similaires à un médicament original autorisé depuis plus de 6/10 ans bénéficient de la dispense, visée à l'article 10 de la directive 2001/83/CE, de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques.

Aussi, l'article 10 au dernier alinéa prévoit la réserve "dans le cas où le médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis".

Dans un deuxième temps, les juges s'appuient sur le raisonnement suivi par la Cour dans l'arrêt Novartis C-106/01 du 29 avril 2004, raisonnement transposable à cette affaire.

En effet, dans l'affaire Novartis, les médicaments A et B étaient autorisés respectivement depuis plus de 10 ans (A) et moins de 10 ans (B), au Royaume-Uni lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament C est introduite.

Le médicament C est essentiellement similaire au médicament B.

Le médicament B est issu du développement du médicament A. Il avait été autorisé sur la base d'une procédure abrégée hybride. Les deux médicaments A et B ne sont pas bioéquivalents, leur biodisponibilité étant différente. La voie d'administration (voie orale) et le dosage sont identiques.

²⁷ Voir Arrêt Generics C-368/96, 3 déc. 1998, point 36

La Cour a admis que le demandeur d'AMM pour le médicament C pouvait renvoyer à la documentation préclinique et clinique relative au médicament B, même si (A) et (B) n'étaient pas bioéquivalents, en raison de leur différence de biodisponibilité, et à condition que le médicament A ne soit plus sous protection administrative.

La réserve telle qu'énoncée à l'article 10, dernier alinéa ne prévoit pas le cas d'une différence de biodisponibilité. Mais, à cet égard, la Cour a notamment relevé que si un demandeur est, en vertu de la réserve, autorisé à renvoyer aux données relatives au médicament B qui diffère du médicament de référence A par sa voie d'administration ou son dosage, les différences sur ces points impliquant généralement que les produits A et B ne sont pas bioéquivalents, il doit, a fortiori, l'être également lorsque ces deux produits ne se distinguent que par leur biodisponibilité différente, alors que leur voie d'administration et leur dosage demeurent inchangés²⁸.

Or, le même raisonnement peut être suivi dans un cas où le médicament original A et le médicament B ne se distinguent que par leur forme pharmaceutique différente.

Enfin, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament C n'est pas tenu de positionner sa demande en vertu de la réserve pour se référer aux données relatives au médicament B.

Les juges répondent qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament C peut être introduite en vertu de l'article 10, paragraphe 1, sous a), iii), de la directive 2001/83, lorsque cette demande vise à démontrer que le médicament C est essentiellement similaire au médicament B :

— alors que le médicament B constitue une nouvelle forme pharmaceutique du médicament A,

— et que le médicament A, contrairement au médicament B, a été autorisé en vue de sa mise sur le marché dans la Communauté depuis au moins 6 ou 10 ans.

28 Voir arrêt Novartis C-106/01, 29 avr. 2004, point 66

En 1999, au Royaume-Uni, le Prozac, médicament contenant de la floxétine sous forme de gélules, n'est plus sous protection administrative.

Le Prozac présenté sous forme de liquide, est une extension de gamme du Prozac en gélules, considérée comme une nouvelle forme pharmaceutique. Il n'est autorisé que depuis 7 ans.

La fluoxétine liquide APS, essentiellement similaire au Prozac présenté sous forme de liquide, pouvait faire l'objet en 1999 d'une demande de mise sur le marché en vertu de la procédure abrégée visée par l'article 10 (1), a), iii) de la directive 2001/83/CE.

1.B.4. L'amendement américain « Bolar »

Bolar a utilisé le Valium pour mener des essais de bioéquivalence et présenter une demande d'AMM générique à la Food and Drugs Administration (FDA), l'autorité compétente en matière d'autorisations de mise sur le marché des médicaments aux Etats-Unis, avant l'expiration du brevet.

La cour fédérale a conclu que l'usage du Valium à des fins d'expérimentation ne constitue pas une infraction à l'égard du droit des brevets.

La clause « Roche-Bolar » permet de réaliser les essais nécessaires préalablement à une demande d'AMM alors que le médicament princeps est encore sous brevet. L'amendement américain « Bolar » autorise les tests sur une molécule sous brevet. Ceci permet d'anticiper les études de bioéquivalence afin qu'elles soient finalisées au moment de la demande d'AMM.

Dans l'Union Européenne, cette pratique n'était pas autorisée pendant la période du brevet. Les études de bioéquivalence étaient alors effectuées dans les pays tiers disposant d'une clause type « Bolar ».

Aux Etats-Unis, les fabricants de médicaments génériques doivent démontrer que le médicament générique présente les mêmes vitesse et capacité d'absorption que le médicament original. Les médicaments génériques sont approuvés par l'autorité compétente, la FDA entre autre sur la base des études de bioéquivalence.

La District Court de l'Etat de New-York a été saisie sur la question de savoir si l'utilisation d'une invention sans l'autorisation du titulaire du brevet est légale en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur la marché d'un médicament générique avant la date d'expiration du brevet protégeant le médicament breveté et de permettre la commercialisation du médicament générique immédiatement après l'expiration du brevet.

En 1984, la District Court de l'Etat de New-York a décidé, dans l'affaire Roche Products Inc contre Bolar Pharmaceutical Co., 733 F. 2d 858, 221 U.S.P.Q. 937 (Fed. Cir. 1984) que les essais de bioéquivalence réalisés aux Etats-Unis en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique en référence au médicament original, fabriqué à l'étranger et importé pour la réalisation de ces essais, constituent un acte de contrefaçon, même si le médicament générique est

commercialisé après expiration du brevet.

Le litige :

Roche détient un brevet US (le brevet 053) depuis le 17 Janvier 1967 pour le chlorhydrate de flurazepam, une benzodiazépine commercialisée sous le nom de marque "Dalmane" par Roche.

Le brevet a expiré le 17 Janvier 1984.

En 1983, Bolar, un fabricant de médicaments génériques, se procure auprès d'un producteur étranger 5 kg de flurazepam HCl, pour fabriquer le produit fini sous forme de gélules, puis réaliser les essais de stabilité, l'essai de dissolution, les études de bioéquivalence/biodisponibilité nécessaires à une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis introduite auprès de l'autorité compétente, la Food and Drug Administration (FDA).

Roche fait valoir que l'utilisation d'un médicament breveté pour effectuer des essais de précliniques et cliniques constitue une infraction des lois sur les brevets.

Le laboratoire a alors déposé une plainte devant la District Court du New Jersey, demandant que l'utilisation du flurazepam par un tiers soit interdite durant la durée du brevet. Roche et a obtenu une ordonnance restrictive temporaire, le 2 Septembre 1983.

Le 26 Septembre 1983, l'affaire est transférée devant la District Court de New York.

Le 14 Octobre 1983, la demande de Roche pour une injonction permanente est rejetée. Le tribunal a jugé que l'utilisation du principe actif breveté en vue des essais précliniques et cliniques ne constitue pas une contrefaçon, car l'utilisation qu'en fait Bolar était de minimis²⁹ (*De minimis non curat praetor*) et expérimentale.

Roche introduit ensuite un recours devant la District Court de l'Etat de New-York.

²⁹ *De minimis non curat praetor* : En latin, « Le préteur ne s'occupe pas des petites affaires »

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

La législation sur les brevets des États-Unis dispose que la délivrance d'un brevet donne au titulaire le "droit d'exclure les autres de fabriquer, d'utiliser ou de vendre" une invention brevetée³⁰. Par conséquent, celui qui, sans autorisation, fabrique, utilise ou vend une invention brevetée, aux États-Unis au cours de la durée du brevet porte atteinte au titulaire du brevet.

L'utilisation, à elle seule, d'une invention brevetée constitue une contrefaçon, même si sans fabrication ni commercialisation³¹.

Le titulaire du brevet n'a pas besoin d'invoquer une perte de ventes pour intenter une action en contrefaçon.

Le Congrès n'a jamais défini le terme "utilisation" défini à l'article 271 (a). La cour est interrogée sur la question de savoir si une utilisation particulière constitue une utilisation illicite d'un produit breveté.

La décision de la Cour :

Bolar fait valoir que l' utilisation du flurazepam qu'il prévoit est fondé sur un usage expérimental, et que les politiques favorisant l'arrivée de médicaments génériques sur le marché il est nécessaire d'envisager une nouvelle exception, afin de permettre l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché par la FDA .

L'utilisation expérimentale est tirée d'un avis émis par la Cour Suprême de Justice du Massachusetts³².

30 35 USC § 154. Congrès américain à l'article 271 (a)

31 Voir Aro Manufacturing Co. v Convertible Top replacement Co., 377 US 476, 484, 12 L. Ed.. 2d 457, 84 S. Ct. 1526, 141 U.S.P.Q. (BNA) 681, 685 (1964); Coakwell v États-Unis, 178 Ct. Cl. 654, 372 F. 2d 508, 510, 153 U.S.P.Q. (BNA) 307, 308 (1967)

32 Voir Whittemore v Cutter, 1 Gall. 429, 29 F. Cas. 1120, 1121 (CCD Mass 1813) (n ° 17600)

La fabrication ou l'utilisation de l'invention peuvent ne produire aucun résultat pécunier. Si le produit est fabriqué ou utilisé pour l'expérience, les intérêts du titulaire du brevet ne sont pas contrariés. En revanche, si les produits de l'expérience sont vendus ou utilisés pour le compte de l'expérimentateur, ou si les expériences sont menées en vue de l'adaptation de l'invention à l'activité commerciale de l'expérimentateur, les actes de fabrication ou d'utilisation constituent une violation des droits de l'inventeur et de son brevet.

La cour rejette l'argument de Bolar au motif que l'utilisation prévue du flurazepam n'entre pas dans les «limites traditionnelles» de l'exception d'usage expérimental.

Sur le deuxième argument soutenu par Bolar sur le besoin de créer une nouvelle règle, les juges rappellent que l'activité législative est du ressort du Congrès.

Les expériences sont menées en vue de l'adaptation de l'invention à l'activité commerciale, les actes de fabrication ou d'utilisation constituent une violation des droits de l'inventeur et de son brevet.

L'usage expérimental revendiqué par Bolar a des fins commerciales. L'utilisation prévue du flurazepam pour obtenir des données de tests requis par la Food and Drug Administration est donc une contrefaçon du brevet 053 détenu par Roche.

L'amendement Bolar vient contrer cette jurisprudence. Voté à la suite de l'affaire Roche Products Inc. / Bolar Pharmaceutical Co, dispose que: « Ne constitue pas une contrefaçon l'acte de fabrication, d'utilisation ou de vente qui est uniquement et raisonnablement lié au développement et au dépôt du dossier auprès d'une autorité fédérale chargée de réglementer la fabrication, l'utilisation ou la vente de médicaments ».

Les industriels peuvent alors déposer une demande abrégée d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique avant l'expiration du brevet et lancer leur produit sur le marché dès l'expiration du brevet.

Les États-Unis ont été rejoints par l'Australie, Israël, le Canada et le Japon qui ont également autorisé les essais cliniques en vue de la mise sur le marché d'un générique avant l'expiration du brevet.

En France, l'article L.613-5 du Code de la Propriété Intellectuelle prévoit que :

« Les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas : (...)

b) Aux actes accomplis à titre expérimental qui portent sur l'objet de l'invention brevetée ;

c) A la préparation de médicaments faite extemporanément et par unité dans les officines de pharmacie, sur ordonnance médicale, ni aux actes concernant les médicaments ainsi préparés ;

d) Aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation (...) ».

Les essais cliniques menés dans le but de vérifier la bioéquivalence du produit générique au produit breveté sont considérés comme des actes accomplis à titre expérimental.

1.B.5. Le cas français Negma, Conseil d'Etat, 26 nov. 2001

Le Conseil d'Etat est venu contredire les conclusions rendues sur la protection administrative des données par les juges communautaires dans l'arrêt Generics du 3 décembre 1998.

Les juges français accordent, en 2001, une nouvelle protection administrative des données de 10 ans aux nouveaux dosages ou nouvelles formes galéniques.

Le Conseil d'Etat a été amené à statuer sur la décision d'octroi d'une AMM générique par l'autorité compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) sur un dosage d'une spécialité autorisée depuis moins de 10 ans dans la communauté européenne et commercialisée en France.

Les Laboratoires Negma sont titulaires d'une AMM pour Troxérutine 3,5 g, Veinamitol 3,5 g. L'AFSSAPS a délivrée une AMM générique pour Troxérutine 3,5 g aux laboratoires Merck Génériques.

Les laboratoires Negma ont contesté la décision de l'AFSSAPS. Veinamitol 3,5 g disposait d'une AMM autorisée depuis moins de 10 ans.

Merck avait positionné la demande d'AMM générique sur la base des conclusions de l'arrêt Generics du 3 décembre 1998 en prenant comme spécialité de référence, Veinamitol 1000 mg, première AMM délivrée pour la troxérutine : le Veinamitol 1000 mg, était en effet autorisé depuis plus de 10 ans dans l'union européenne. Les conclusions de l'affaire Generics avaient été clairement reprises dans l'avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain (mise à jour de mai 2001, commission européenne) :

« une autorisation de mise sur le marché pour un générique peut être accordée pour toutes les indications thérapeutiques et toutes les formes galéniques, doses et schéma d'administration déjà autorisés pour le produit original même si certaines de ces indications, formes galéniques et doses avaient été autorisées depuis moins de 6/10 ans ».

Le 26 novembre 2001, le Conseil d'Etat retient les critères de similarité essentielle définis par l'arrêt Generics :

« une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et

quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas de différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité » .

Le Conseil d'Etat s'appuie l'arrêt Generics pour fixer la règle d'une protection des données administratives de 10 ans à chaque nouvelle demande d'extension de gamme (nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique, nouvelle indication) :

« il convient de constater que l'identité des indications thérapeutiques ne figure pas au nombre des critères qui, ainsi qu'il a été constaté au point 36 du présent arrêt, doivent être remplis afin que deux spécialités pharmaceutiques puissent être considérées comme essentiellement similaires (...) Par conséquent, dans le cadre de la procédure abrégée visée à l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a) iii), de la directive 65/65, modifiée, le demandeur peut bénéficier d'une AMM pour toutes les indications thérapeutiques (...) y compris celles autorisées depuis moins de six ou dix ans »³³.

« En supposant que les notions de forme de dosage, dose et posologie soient utilisées par la juridiction de renvoi selon les acceptations qui n'excluent pas qu'il y ait similarité essentielle entre les spécialités pharmaceutiques selon la définition retenue au point 36 du présent arrêt, (...) une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins six ou dix ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande peut être autorisée, selon la procédure abrégée prévue à l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, modifiée, pour toutes les formes de dosages, les doses ou les posologies déjà autorisées pour ledit produit. »

Le Conseil d'Etat conclut que l'AMM d'un médicament générique peut revendiquer toutes les indications thérapeutiques revendiquées par l'AMM princeps si l'AMM de référence a plus de 10 ans dans la communauté européenne. Une demande d'AMM pour un médicament générique ne peut se référer qu'aux dosages ou formes galéniques autorisées depuis plus de 10 ans dans la communauté.

33 Arrêt Generics C-368/98, 3 déc. 1998, points 42, 55 et 56

1.C. L'apport de la jurisprudence sur les questions relatives au droit communautaire

1.C.1. L'affaire Generics, C-368/98, 3 déc. 1998

L'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, permet de recourir à la procédure abrégée si la spécialité pharmaceutique pour laquelle est demandée une autorisation de mise sur la marché (AMM) est essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande.

A cette fin, la Cour de Justice des Communautés Européennes a été saisie afin de statuer sur la validité de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, modifiée, en se penchant sur les principes de protection des innovations, de non-discrimination, de proportionnalité et de respect du droit de propriété.

Dans l'arrêt du 3 décembre 1998, elle conclut qu'il n'y a pas d'infraction aux principes de protection des innovations, de non-discrimination, de proportionnalité et de respect du droit de propriété. Aucun élément n'est de nature à affecter la validité de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, modifiée.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits³⁴ :

Le 22 novembre 1996, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 177 CE introduite par la High Court of Justice (Angleterre et Pays de Galles), Queen's Bench Division du Royaume-Uni (cour administrative) est parvenue à la Cour de Justice de la Communauté Européenne (CJCE).

Les juges doivent se prononcer sur l'interprétation de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et

34 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. Paragraphe 1

administratives, relative aux spécialités pharmaceutiques, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986.

Les 3 litiges³⁵ :

- Le litige « captopril »
- Le litige « aciclovir »
- Le litige « ranitidine »

Le premier litige oppose Generics Ltd à la Medecines Control Agency (MCA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) à usage humain du Royaume-Uni. La MCA a refusé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments génériques à base de captopril.

Les deux autres litiges opposent the Wellcome Foundation Ltd et Glaxo operations Ltd à la Medecines Control Agency (MCA). Les titulaires originaux des autorisations de mise sur le marché pour l'aciclovir et la ranitidine contestent la décision de la MCA d'accorder des AMM aux génériqueurs.

35 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A . paragraphe 1

Les questions préjudicielles :

La Cour administrative du Royaume-Uni surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il est alors demandé à la Cour de répondre à la question préjudicielle suivante concernant les règles de droit communautaire :

L'article 4, point 8, sous a), sous iii), est-il invalide au motif qu'il serait contraire aux principes de protection des innovations et/ou de non-discrimination et/ou de proportionnalité et/ou de respect du droit de propriété ?

La décision de la Cour :

La CJCE répond à la question de savoir si l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, modifiée, est invalide au motif qu'il viole les principes de protection des innovations, de non-discrimination, de proportionnalité, ou du respect du droit de propriété.

Sur le principe de non-discrimination :

Selon une jurisprudence constante, le principe général d'égalité, qui fait partie des principes fondamentaux du droit communautaire, exige que des situations comparables ne soient pas traitées de manière différente, à moins qu'une différenciation ne soit objectivement justifiée³⁶.

Glaxo et Wellcome font valoir que les demandes d'AMM initiales et les demandes d'AMM génériques se trouvent dans des situations comparables. Par conséquent, elles ne doivent pas être traitées de manière différente : les seconds demandeurs d'AMM, dispensés de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, sont avantagés par rapport aux premiers demandeurs qui ont supporté les coûts des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament.

³⁶ Arrêts SAM Schiffahrt et Stapf, C-248/95 et C-249/95, 17 juillet 1997, point 50

L'argumentation est rejetée par la cour au motif que les demandes d'AMM ne se trouvent pas dans des situations comparables. Une demande d'AMM initiale ne peut être octroyée que si ce premier demandeur démontre l'innocuité et l'efficacité du médicament par les essais requis. Si le second demandeur prouve que son médicament est essentiellement similaire au médicament original, il peut, conformément aux dispositions de la directive 65/65/CE modifiée, se référer aux données pharmaco-toxicologiques et cliniques du médicament déjà autorisé, sans violation du principe de non-discrimination.

La Cour conclut que l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée ne viole pas le principe de non-discrimination.

Sur le principe de proportionnalité :

Selon la jurisprudence de la Cour, afin d'établir si une disposition de droit communautaire est conforme au principe de proportionnalité, il importe de vérifier si les moyens qu'elle met en oeuvre sont aptes à réaliser l'objectif visé et s'ils ne vont pas au-delà de ce qui est nécessaire pour l'atteindre³⁷.

La communauté européenne ne doit pas aller au-delà de sa compétence et de ce qui est nécessaire pour atteindre ses objectifs.

S'agissant d'un domaine où le législateur communautaire est appelé à effectuer des appréciations complexes, le contrôle juridictionnel de l'exercice de sa compétence doit se limiter à examiner s'il n'est pas entaché d'une erreur manifeste d'appréciation ou d'un détournement de pouvoir ou si le législateur n'a pas manifestement dépassé les limites de son pouvoir d'appréciation³⁸.

Selon Squibb, Glaxo et Wellcome, une interprétation de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, modifiée, qui irait dans le sens préconisé par les autorités britanniques, Generics ou la Commission, aurait pour conséquence que cette disposition serait disproportionnée par rapport à l'objectif de la procédure abrégée. La procédure abrégée vise à dispenser le demandeur d'AMM de l'obligation

37 Arrêt Norbrook Laboratories, C-127/95, 2 avr. 1998, point 89

38 Arrêt Norbrook Laboratories, C-127/95, 2 avr. 1998, point 90

de procéder aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. La spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une demande abrégée est essentiellement similaire à un médicament autorisé dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande.

Les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, couvrant toutes les indications thérapeutiques pour lesquelles ce médicament a été autorisé, sont transposables à la spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande d'autorisation.

Par conséquent, la répétition de ces essais n'est pas nécessaire du point de vue de la sauvegarde de la santé publique, laquelle constitue, conformément au premier considérant de la directive 65/65/CEE, l'objectif essentiel de toute réglementation en matière de production et de distribution des spécialités pharmaceutiques.

En fait, l'un des principaux objectifs de la procédure abrégée est d'éviter que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse. Cependant, dans le deuxième considérant de la directive 87/21, il est indiqué que les cas où les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'autorisation d'une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé doivent être mieux précisés, tout en veillant à ce que les entreprises innovatrices ne soient pas désavantagées.

Or, l'octroi à ces dernières entreprises d'une période de protection de leur dossier, s'étendant sur 6 ou 10 ans à partir de la première AMM obtenue dans la Communauté pour un produit déterminé, poursuit précisément l'objectif de la sauvegarde des intérêts des entreprises innovatrices. Squibb, Glaxo et Wellcome n'ont pas démontré que le Conseil a violé le principe de proportionnalité en arrêtant l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE, modifiée, en ce qu'il prévoit qu'une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande peut être autorisée, selon la procédure abrégée, pour toutes les indications thérapeutiques déjà autorisées pour ledit produit.

La Cour conclut que l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée ne viole pas le principe de proportionnalité.

Sur les principes de protection des innovations et du respect du droit de propriété :

Selon Glaxo, Wellcome et Squibb, l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), tel qu'interprété par les autorités britanniques, Generics et la Commission, est en contradiction directe avec le principe de protection des innovations.

Selon la jurisprudence de la Cour, le droit de propriété fait partie des principes généraux du droit communautaire. Ces principes n'apparaissent toutefois pas comme des prérogatives absolues, mais doivent être pris en considération par rapport à leur fonction dans la société. Par conséquent, des restrictions peuvent être apportées à l'usage du droit de propriété, à condition que ces restrictions répondent effectivement à des objectifs d'intérêt général poursuivis par la Communauté et ne constituent pas, au regard du but poursuivi, une intervention démesurée et intolérable qui porterait atteinte à la substance même du droit ainsi garanti³⁹.

Les 3 laboratoires Glaxo, Wellcome et Squibb font valoir que la protection des données doit débiter à partir de la date de délivrance de la première AMM de la spécialité pharmaceutique mais également à partir de la date du dépôt de chaque document (nouvelle indication thérapeutique, nouvelle posologie, nouvelle forme de dosage, nouveau dosage). Ainsi dans la mesure où ne s'applique pas un nouveau délai de protection administrative à partir de la date du dépôt de chaque nouveau document, le principe du droit de propriété n'est pas respecté.

La Cour rappelle alors que l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65, modifiée, doit être interprété en ce sens qu'il confère au titulaire de cette spécialité un droit exclusif d'exploiter les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques versés au dossier pendant une période de six ou dix ans à partir de la délivrance de la première AMM de ce produit dans la Communauté.

³⁹ Arrêts du 17 juillet 1997 SAM Schiffahrt et Stapf, C-248/95 et C-249/95, point 72, et du 28 avril 1998, Metronome Musik, C-200/96, point 21

Le législateur communautaire a assuré la protection des innovations des entreprises innovatrices, tout en poursuivant l'objectif d'éviter la répétition des essais sur l'homme ou sur l'animal sans nécessité impérieuse.

Les entreprises innovatrices ne sont pas, par ailleurs, dans l'impossibilité d'exercer leur activité de production et de développement de spécialités pharmaceutiques.

La Cour conclut que l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée ne viole pas les principes de protection des innovations et du respect du droit de propriété.

Au total, aucun élément n'est de nature à affecter la validité de l'article 4, point 8, deuxième alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée.

1.C.2. L'affaire AstraZeneca, C-223/01, 16 oct. 2003

Dans l'Union européenne, les autorités compétentes délivrent des autorisations de mise sur la marché pour des médicaments génériques en référence à des médicaments déjà approuvés.

Dans cette affaire, il a été demandé à la Cour de Justice de la Communauté Européenne (CJCE) si une autorisation de mise sur la marché pour un médicament générique pouvait être délivrée postérieurement au retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence.

La Cour européenne de Justice a été ainsi saisie sur la question de savoir si une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament de référence servant à une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique devait être en vigueur à la date de la demande ou à la date de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

La Cour a été amenée également à se prononcer sur l'interprétation de la notion de « produit commercialisé » et à répondre à la question de savoir si le fait qu'une autorisation de mise sur la marché d'un médicament de référence ait été délivrée suffisait à qualifier le médicament de référence de « produit commercialisé » ou que ce médicament de référence devait de surcroît effectivement être mis sur le marché dans l'Etat membre concerné par la demande.

Dans l'arrêt du 16 octobre 2003, les juges concluent qu'il est nécessaire et suffisant que l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence soit en vigueur dans l'Etat membre concerné à la date de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique.

Le terme « produit commercialisé » s'applique à un médicament pour lequel une autorisation de mise sur la marché a été délivrée.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

Le litige oppose AstraZeneca A/S à la Lægemiddelstyrelse, l'agence danoise en charge des médicaments à usage humain, au sujet de l'octroi à Generics (UK) Ltd, suivant la procédure abrégée simplifiée, d'une autorisation de mise sur le marché de l'oméprazole sous forme de gélule, postérieurement au retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence.

Selon l'article 3 de la directive 65/65/CEE :

« Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une AMM ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre. »

Selon le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments :

« Aucun médicament ne peut être mis sur le marché dans la Communauté sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par la Communauté conformément aux dispositions du présent règlement. »

L'article 4 de la directive 65/65/CEE telle que modifiée par la directive 87/21/CEE (directive du Conseil, du 22 décembre 1986), points 8 et 11 prévoit d'une part, une procédure complète dans le cadre de laquelle le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché doit fournir toute la documentation visée et d'autre part, une procédure abrégée dans le cadre de laquelle le demandeur est dispensé de fournir une partie de cette documentation :

« En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre. (...) À cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants: (...)

8. Résultat des essais:

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*
- pharmacologiques et toxicologiques,*

— cliniques.

Toutefois, et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale: a) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer: i) soit (...) ii) soit (...) iii) soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et **commercialisé dans l'État membre concerné par la demande**; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à la directive 87/22/CEE [...] ou d'un médicament au sens de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci; de plus, un État membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les États membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans mentionnée ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original, (...)

11. Une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec cette directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 4 bis ou approuvé par l'autorité compétente de l'État membre en vertu de l'article 4 ter, une copie de la notice proposée conformément à l'article 6 de la directive 92/27/CEE ou approuvée par l'autorité compétente de l'État membre conformément à l'article 10 de cette même directive; les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision. Cette information doit être mise à jour régulièrement. »

L'article 5 de la directive 65/65/CEE dispose que :

« L'autorisation prévue à l'article 3 sera refusée lorsque, après vérification des renseignements et documents énumérés à l'article 4, il apparaît que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique de la

spécialité fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, pu que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ».

La directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques telle que modifiée par la directive 93/39, prévoit dans son chapitre V bis, «Pharmacovigilance», que les États membres doivent établir un système de pharmacovigilance qui impose notamment des obligations au titulaire de l'AMM d'un médicament en matière d'enregistrement et de notification de tous les effets indésirables de ce médicament sur l'homme. À cet effet, des rapports doivent être régulièrement soumis aux autorités compétentes, accompagnés d'une évaluation scientifique.

La réglementation nationale du Danemark :

La période de protection administrative des données est portée à 6 ans au Danemark⁴⁰.

Le Litige :

Le Losec est un médicament contenant de l'oméprazole, indiqué en traitement et prophylaxie des ulcères peptiques et des oesophagites.

En 1989, les gélules entériques de Losec, développées par le groupe Astra, ont été approuvées et commercialisées au Danemark.

AstraZeneca A/S, une société danoise du groupe Astra, obtient une autorisation de mise sur le marché de comprimés entériques Losec le 22 septembre 1997. Par la suite, l'autorisation de mise sur le marché du Losec sous forme de gélule a été abrogée le 6 avril 1998 au Danemark à la demande d'AstraZeneca. Ce retrait n'était pas motivé par des considérations de santé publique. Il continuait d'être commercialisé dans d'autres États membres (France, Grèce, Italie, Irlande, Luxembourg, Portugal, Royaume-Uni et Autriche). Les comprimés et les gélules Losec contiennent la même substance active, l'oméprazole, et sont bioéquivalents.

40 Article 9 de l'arrêté n°165/95 du 3 mars 1995 sur les autorisations de commercialisation des médicaments

Les questions préjudicielles :

Le 23 février 1998, Generics UK Ltd a introduit auprès de l'agence danoise une demande d'autorisation de mise sur le marché pour des gélules entériques d'oméprazole, conformément à la procédure abrégée prévue à l'article 4 du point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CE. Le Losec en gélule, autorisé depuis 1989, est désigné comme médicament de référence. Le 30 novembre 1998, l'autorisation de mise sur le marché des gélules d'oméprazole est octroyée au Danemark.

AstraZeneca a saisi l'Østre Landsret de la décision de la Lægemiddelstyrelse le 28 avril 1999 qui surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il est alors demandé à la Cour de répondre aux questions préjudicielles suivantes :

Dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique par une procédure abrégée simplifiée, conformément à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, essentiellement similaire à un médicament de référence autorisé depuis plus de 6/10 ans dans la Communauté, est-il alors nécessaire et suffisant que le médicament de référence soit toujours commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande à la date du dépôt de la demande ou soit toujours commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande à la date du dépôt de la demande et à la date d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique ?

La seconde question vise à savoir si les termes «produit (...) commercialisé» utilisés à l'article 4, troisième alinéa, point 8, second alinéa, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE doivent être interprétés en ce sens qu'il suffit qu'une AMM du médicament de référence ait été délivrée dans l'Etat membre concerné ou en ce sens que ledit médicament doit de surcroît effectivement être mis sur le marché dans cet Etat.

La décision de la Cour :

Sur la notion de « produit commercialisé » :

Conformément à l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, pour être dispensé de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et fais usage de la procédure abrégée dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur la marché, le demandeur doit démontrer que :

- le médicament pour lequel l'AMM est sollicitée est essentiellement similaire à un autre médicament, à savoir le médicament de référence,
- le médicament de référence est autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis six ou dix ans dans la Communauté,
- le médicament de référence est un médicament commercialisé dans l'État membre concerné par la demande.

Pour que l'AMM d'un médicament générique puisse être délivrée sur la base de la procédure abrégée, tous les renseignements et documents relatifs au médicament de référence restent à la disposition de l'autorité compétente concernée par la demande d'AMM, et non pas le fait que le médicament de référence soit effectivement commercialisé. Cette interprétation est également celle retenue dans le guide de la Commission sur la réglementation des médicaments dans l'Union européenne⁴¹.

Par conséquent, les juges déduisent que les termes « produit commercialisé » visent un médicament pour lequel une AMM a été délivrée dans l'État membre concerné.

41 « The Rules governing Medicinal Products in the European Community, volume 2A, Notice to applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in the Member States of the European Community », chapitre 1, point 4.2.2

Sur la validité de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence :

Au vu de cette réponse, la première question vise à faire préciser le moment pertinent de l'autorisation du médicament de référence par rapport à la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament générique.

L'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE présuppose que le médicament de référence a, à un moment donné, bénéficié d'une AMM dans l'État membre concerné par la demande d'AMM du médicament générique. Trois interprétations ont été proposées :

Première interprétation, soutenue par Generics, le gouvernement néerlandais et l'Autorité de surveillance AELE (Association Européenne de Libre-échange) :

Il suffit qu'une AMM ait été délivrée pour le médicament de référence dans l'État membre concerné, sans qu'il soit nécessaire qu'elle soit encore en vigueur à la date du dépôt de la demande d'AMM du médicament générique.

Les conclusions de l'avocat général du 23 janvier 2003⁴² établissent que :

« Les exigences en matière de pharmacovigilance imposées dans la directive 75/319/CEE subsistent même après le retrait de l'autorisation d'origine. Les États membres doivent s'informer entre eux de tous les effets indésirables, conformément à l'article 29 septies. Les autorités compétentes sont donc à même de tenir le dossier à jour même s'il n'y a pas d'autorisation nationale. Ces données peuvent être obtenues par une coopération avec les autorités compétentes des États membres où les gélules de Losec continuent d'être commercialisées. Si, pour accorder une autorisation générique, il fallait que le produit de référence soit commercialisé lorsque la demande d'autorisation est présentée, le fabricant du produit de référence pourrait efficacement empêcher les producteurs génériques d'utiliser la procédure abrégée et priver le point 8, sous a), iii), de son utilité. Cela serait contraire aux objectifs du point 8, sous a), iii), de réduction des essais sur l'homme et l'animal. Il convient d'éviter des différences dans la façon dont la procédure abrégée est appliquée dans les différents États membres. »

42 Conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 23 janvier 2003, points 37 et 38

Deuxième interprétation, soutenue par les gouvernements danois et norvégien ainsi que par la Commission : pour les raisons exposées dans les conclusions de M. l'avocat général⁴³, il est nécessaire et suffisant que l'AMM du médicament de référence délivrée dans l'État membre concerné soit toujours en vigueur à la date du dépôt de la demande d'AMM du médicament générique.

Les conclusions de l'avocat général établissent que :

« Point 39 : Le gouvernement norvégien et la Commission sont également de l'avis que, lorsque l'AMM du produit de référence est retirée avant que l'autorisation générique ne soit délivrée, mais que le produit de référence continue d'être commercialisé dans d'autres États membres, l'autorité compétente de l'État membre dans lequel la demande est présentée peut satisfaire ses obligations en matière de pharmacovigilance dans le cadre de l'échange d'informations prévu dans la directive 75/319. De surcroît, cette autorité disposera encore du dossier concernant la demande complète originale. Le gouvernement danois estime toutefois qu'il importe peu que le produit de référence continue d'être commercialisé dans d'autres États membres, en relevant que la directive 65/65 - à la différence du règlement n°2309/93 qui prévoit une AMM centrale - met en place un système dans lequel les autorités de chaque État membre délivrent des autorisations pour des médicaments commercialisés dans cet état. Le gouvernement danois estime que la santé publique n'en est pas moins sauvegardée: en effet, l'autorité compétente de l'État membre concerné par la demande d'autorisation générique dispose de toute l'information nécessaire concernant le produit de référence, ce dernier ayant été autorisé sur la base d'une demande complète. Les autorités nationales peuvent ainsi contrôler ce qui est mis sur le marché et aucun produit ne peut y être mis sans que ces autorités aient traité, au moins une fois, une procédure de demande complète. C'est précisément parce que les autorités ont l'information nécessaire que la procédure abrégée peut être appliquée.

43 Conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 23 janvier 2003, points 39 et 40

Point 40 : Le gouvernement danois et la Commission font valoir que les termes du point 8, sous a), iii), des versions anglaise, française et allemande sont clairs. La Commission ajoute que l'article 4 de la directive 65/65 ne concerne que les conditions pour demander une AMM, et n'a donc pas trait à l'octroi de cette autorisation. La date de la demande étant décisive pour déterminer si les conditions d'octroi de l'autorisation d'un produit générique sont satisfaites, l'AMM du produit de référence doit être en vigueur lorsque cette demande est faite. Les gouvernements danois et norvégien estiment également que l'interprétation prônée par AstraZeneca permettrait au titulaire d'une AMM de faire barrage aux copies génériques en retirant cette autorisation. »

Troisième interprétation, soutenue par AstraZeneca : en vertu de motifs rappelés au point 36 des conclusions de M. l'avocat général, il est nécessaire que l'AMM du médicament de référence délivrée dans l'État membre concerné soit toujours en vigueur au moment de l'octroi de l'AMM du médicament générique.

Les arguments d'AstraZeneca se réfèrent principalement à des considérations de santé publique. Elle relève que, une fois qu'une AMM a été accordée pour un produit générique, son titulaire est tenu de surveiller l'utilisation du produit et de fournir des informations à jour en ce qui concerne la pharmacovigilance et d'autres données qui sont importantes pour déterminer la sécurité et l'efficacité du produit. Jusqu'à l'octroi de l'autorisation pour le produit générique, l'autorité compétente de l'État membre où est présentée la demande concernant cette autorisation

— qui doit vérifier si les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité sont satisfaits lorsque l'autorisation est accordée ,

— devra se fonder sur l'existence d'une autorisation pour le produit de référence et les obligations qui en résultent pour le titulaire de cette dernière. Lorsque l'autorisation du produit de référence est retirée, toutes ces obligations de pharmacovigilance disparaissent et l'autorité com te ne peut donc pas compter que les renseignements et documents dont elle dispose soient complets et à jour. AstraZeneca fait valoir que, même si l'on peut prétendre que l'autorité compétente disposera encore de dossiers qu'elle peut mettre à jour elle-même en obtenant des informations d'autres États membres sur la base de la coopération normale entre les États membres, cette coopération suppose que l'autorisation est maintenue dans

d'autres États membres, ce qui ne sera pas nécessairement le cas; l'interprétation des conditions d'application de la procédure abrégée ne saurait dépendre de l'existence de faits particuliers qui pourraient ne pas survenir.

Les juges font 3 observations :

Premièrement, ils se penchent sur les versions allemande, française et anglaise de la transposition de la directive qui emploient le présent de l'indicatif, implique que l'AMM du médicament de référence soit encore en vigueur, à tout le moins, à la date d'introduction de la demande d'AMM du médicament générique.

Version allemande :

«Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche oder die Ergebnisse der ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn er (...) nachweisen kann (...), daß das Arzneimittel im wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das (...) in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag gestellt wird, in Verkehr gebracht ist.»

Version française :

«Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer (...) que le médicament est essentiellement similaire à un produit (...) commercialisé dans l'État membre concerné par la demande.»

Version anglaise :

«The applicant shall not be required to provide the results of pharmacological and toxicological tests or the results of clinical trials if he can demonstrate (...) that the medicinal product is essentially similar to a product which (...) is marketed in the Member State for which the application is made.»

Deuxièmement, il est rappelé que que les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques sont dispensés de fournir les résultats des

essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Cette dispense a pour objectif de faire une économie de temps et de coûts et d'éviter que des essais sur l'homme ou sur l'animal ne soient répétés sans nécessité impérieuse⁴⁴ à la condition que le médicament de référence soit autorisé depuis six ou dix ans dans la Communauté⁴⁵.

Troisièmement, les juges soulignent que la directive 65/65 doit être interprétée et appliquée au regard de son objectif essentiel de sauvegarde de la santé publique⁴⁶.

Pour répondre à la première question préjudicielle qui revient à déterminer à quel moment l'AMM du médicament de référence doit exister par rapport à la demande d'AMM du médicament générique, les juges exclut le retrait de l'AMM du médicament de référence pour des raisons de sécurité sanitaire. Il prennent en considération le fait que les autorités ne reçoivent, après le retrait de l'AMM de référence de l'Etat membre concerné, les informations relatives à la pharmacovigilance, bien que toujours commercialisé dans les autres Etats de la communauté européenne. En effet, la pharmacovigilance permet de surveiller la sécurité et l'efficacité du médicament après qu'il ait reçu son AMM.

La Cour écarte ainsi la première interprétation, selon laquelle il suffit que le médicament de référence ait été autorisé dans l'État membre concerné à un moment donné, sans qu'il soit nécessaire que cette autorisation existe toujours au moment où la demande d'AMM du médicament générique est déposée.

Il est nécessaire que l'AMM du médicament de référence soit toujours en vigueur à la date du dépôt de la demande d'AMM du médicament générique, cela est également suffisant.

Cette interprétation est celle qui correspond le mieux à l'objectif spécifique de la procédure abrégée qui est de permettre l'économie de temps et d'argent nécessaires pour rassembler les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et d'éviter la répétition des essais sur l'homme ou sur l'animal, et à l'objectif de sauvegarde de la santé publique poursuivi par la directive 65/65/CEE.

44 Arrêt Generics (UK) C-368/96, du 3 déc.1998, point 4

45 Arrêt Generics (UK) C-368/96, du 3 déc.1998, points 72 et 73

46 Arrêts Generics (UK) C-368/96, du 3 déc.1998, point 22, et Paranova Läkemedel, C-15/01, 8 mai 2003, point 24

Cependant, le recours à la procédure abrégée ne saurait se traduire par un assouplissement des exigences de sécurité et d'efficacité auxquelles doivent satisfaire les médicaments⁴⁷. Dès lors, dans l'hypothèse où les autorités sanitaires de l'État membre concerné estiment, dans des cas spécifiques et pour des raisons concrètement identifiées, que l'absence de suivi de pharmacovigilance, qui incombe au titulaire de l'AMM retirée, pourrait mettre en cause la sauvegarde de la santé publique, elles doivent pouvoir adopter des mesures appropriées, à savoir, le cas échéant, refuser le recours à la procédure abrégée pour la délivrance de l'AMM d'un médicament générique. Pour autant, de tels cas spécifiques ne sauraient justifier que la procédure abrégée ne puisse, de façon générale, être utilisée lorsque l'AMM du médicament de référence est retirée pour des raisons autres que de santé publique avant l'octroi de l'AMM du médicament générique.

En outre, pour la période comprise entre la demande d'AMM du médicament générique et la décision d'octroi de celle-ci, les autorités compétentes disposent de moyens d'information suffisants en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité du médicament de référence, lorsque ce dernier demeure autorisé dans d'autres États membres⁴⁸.

Pour l'interprétation de la disposition en cause, les juges s'appuient sur celle préconisée par la European Medicines Agencies Co-operation on Legal and Legislative Issues (EMACOLEX), composée de fonctionnaires des États membres spécialisés dans les questions juridiques, par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) et par la Commission⁴⁹. Cette interprétation a par ailleurs été intégrée par la Commission dans son guide sur la réglementation des médicaments dans l'Union européenne⁵⁰.

47 Arrêts Generics (UK) C-368/96, du 3 déc. 1998, point 22

48 Conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 23 janvier 2003, points 56 à 58

49 Compte rendu de la douzième réunion de l'EMACOLEX tenue à Helsinki, en novembre 1999

50 Guide sur la réglementation des médicaments dans l'Union européenne, chapitre 1, point 4.2.4

La Cour conclut qu'une demande d'AMM d'un médicament générique puisse être traitée dans le cadre de la procédure abrégée prévue à l'article 4, troisième alinéa, point 8, second alinéa, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE modifiée, il est nécessaire et suffisant que l'AMM du médicament de référence soit en vigueur dans l'État membre concerné à la date de cette demande.

L'autorisation de mise sur le marché du Losec sous forme de gélule a été abrogée le 6 avril 1998 au Danemark à la demande d'AstraZeneca, pour des raisons autres que de santé publique. Il continuait d'être commercialisé dans d'autres États membres (France, Grèce, Italie, Irlande, Luxembourg, Portugal, Royaume-Uni et Autriche).

Le 23 février 1998, Generics UK Ltd a introduit auprès de l'agence danoise une demande d'autorisation de mise sur le marché pour des gélules entériques d'oméprazole, conformément à la procédure abrégée prévue à l'article 4 du point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CE. L'AMM du Losec, médicament de référence, est toujours en vigueur à la date du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché du générique. Cette demande d'AMM est par conséquent recevable.

1.C.3. L'affaire Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004

Dans l'union européenne, les autorités compétentes octroient des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des médicaments génériques par référence aux médicaments déjà approuvés. En vertu de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), iii), de la directive 65/65/CEE modifiée, dès lors qu'il est démontré qu'un médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Aux termes du dernier alinéa de cette disposition «dans le cas où le médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou doit être administré par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et/ou cliniques appropriés doivent être fournis». Ce dernier alinéa s'appelle « la réserve ». Lorsqu'une demande d'AMM abrégée est présentée en vertu d'un ou plusieurs cas de la réserve, la procédure est dite « procédure abrégée hybride ».

La cour de justice des communautés européennes (CJCE) a été saisie sur la question de savoir si l'autorité compétente d'un État membre enfreint le principe général de non-discrimination quand elle exige des données cliniques complètes relatives à la biodisponibilité d'un médicament et n'exige pas les mêmes données pour les demandes d'AMM qui s'y réfèrent.

Dans l'arrêt du 29 avril 2004, les juges communautaires ont conclu qu'il n'y a pas d'infraction au principe général de non-discrimination.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits⁵¹ :

Le 5 mars 2001, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par la Court of Appeal (Angleterre et Pays de Galles) est parvenue à la Cour De Justice des Communautés Européennes (CJCE).

La Cour doit se prononcer sur l'interprétation de l'article 4, troisième alinéa, point 8, sous a), de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments dans sa version résultant des directives 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986, 89/341/CEE du Conseil, du 3 mai 1989, et 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993.

Le litige⁵² :

Le litige concerne des médicaments ayant pour principe actif la ciclosporine.

Le litige oppose Novartis Pharmaceuticals UK Ltd à la Medicines Control Agency (MCA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Royaume-Uni.

Novartis conteste la validité de 2 autorisations de mise sur le marché accordées par la MCA le 27 janvier 1999 à SangStat UK Ltd et à Intix-SangStat UK Ltd, pour une solution orale de ciclosporine.

Le Sandimmun, le Néoral et le SangCya sont destinés à être administrés par voie orale aux patients.

Ils se présentent, au stade du produit fini, sous forme de solution. Ils sont pris par le patient, mélangés à une boisson. Il existe toutefois des différences entre ces trois produits. Lorsqu'ils sont dilués pour être administrés au patient, ils réagissent différemment. Tandis que, dans un environnement aqueux, le Sandimmun forme une macroémulsion, le Néoral forme une microémulsion et le SangCya subit un processus de nanodispersion. Cela a un effet sur leur biodisponibilité, à savoir sur la vitesse et les proportions de leur assimilation par l'organisme et de leur transfert vers

51 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. paragraphe 2

52 Voir infra Partie 1. chapitre 1.A. paragraphe 2

le site d'action.

Sandimmun :

En 1983, les autorités compétentes du Royaume-Uni délivrent une première AMM au Sandimmun, médicament contenant comme principe actif la ciclosporine, sur la base d'un dossier complet. Le titulaire de l'AMM est Sandoz Pharmaceuticals UK, devenu Novartis Pharmaceuticals Ltd.

Néoral :

Le 3 mai 1994, les autorités compétentes allemandes accordent une première AMM au Néoral, autre médicament contenant comme principe actif la ciclosporine, dont le titulaire est Novartis.

Le 29 mars 1995, les autorités compétentes du Royaume-Uni accordent à leur tour une autorisation de mise sur le marché au Néoral.

La demande d'AMM est présentée sous la forme d'une procédure abrégée hybride. Le Sandimmun est identifié comme produit de référence. La demande d'AMM combine les dispositions de la directive 65/65/CEE :

- du point 8, sous a), i) : avec consentement (donné par Novartis à Novartis),
- et de la réserve : des données cliniques spécifiques au Néoral ont été versées au dossier de demande. Les indications thérapeutiques pour le Néoral incluent toutes les indications thérapeutiques approuvées pour le Sandimmun. Novartis revendique en plus l'utilisation du Néoral dans le traitement du syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant ou résistant aux stéroïdes chez les adultes et les enfants.

Les études de biodisponibilités comparatives démontent que le Néoral est absorbé plus rapidement et plus régulièrement dans le sang des patients que le Sandimmun. L'influence des aliments ingérés concomitamment et des autres facteurs variables est sensiblement réduite pour le Néoral par rapport au Sandimmun. Les tests ont établi que le Néoral a, approximativement, une biodisponibilité supérieure de 29 % à celle du Sandimmun.

Le Néoral n'est donc pas bioéquivalent au Sandimmun.

Au cours de l'évaluation de la demande, la MCA a indiqué que l'autorisation ne serait pas accordée si des données relatives aux essais cliniques à long terme n'étaient pas fournies. Novartis a prolongé ses essais cliniques.

En janvier 1997, Le Néoral a été approuvé dans le traitement du syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant ou résistant aux stéroïdes chez les adultes et les enfants.

Le Sandimmun co-existe sur le marché au Royaume-Uni, avec le Néoral. Le Sandimmun ne représente plus qu'un faible pourcentage du marché de la ciclosporine.

Acceptine et SangCya (ci-après "SangCya") :

Le 27 janvier 1999, la MCA délivrent 2 AMM à la société SangStat pour le SangCya et l'Acceptine, médicaments ayant pour principe actif la ciclosporine.

La microémulsion du Néoral étant couverte par un brevet, SangCya est présenté sous forme d'une solution orale formant une nanodispersion en milieu aqueux.

Le médicament autorisé depuis plus de 10 ans dans la Communauté identifié comme médicament de référence est le Sandimmun.

Les demandes d'AMM sont alors introduites dans le cadre de la procédure abrégée hybride, conformément aux dispositions combinées du point 8, sous a), iii), et de la réserve (usage thérapeutique différent du fait des indications supplémentaires accordées au Néoral par rapport au Sandimmun).

SangStat a joint à sa demande des données visant à démontrer la supra-biodisponibilité du SangCya par rapport au Sandimmun ainsi que la similarité essentielle de ces produits. Des études tendant à démontrer la bioéquivalence entre le SangCya et le Néoral commercialisé aux États-Unis ont également été jointes à la demande.

Lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché du SangCya, la MCA s'est non seulement référée au dossier d'AMM du Sandimmun, mais aussi au dossier d'AMM du Néoral, déposé par Novartis 5 ans plus tôt.

Les questions préjudicielles :

Novartis introduit alors un recours auprès de la Court of Appeal (Angleterre et Pays de Galles) qui surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il s'agit notamment de savoir si la MCA pouvait dispenser SangStat de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques et était ainsi en droit à se référer aux résultats fournis par Novartis pour le Sandimmun et le Néoral. Et plus particulièrement, il s'agit de savoir si, dans de telles circonstances, la dispense de fournir la documentation pharmacologique, toxicologique et clinique, en combinaison avec la disposition relative à la réserve, s'applique, ou si la documentation fournie par Novartis dans le cadre de la procédure d'AMM du Néoral doit bénéficier d'un nouveau délai de protection de 6 ou 10 ans, de sorte qu'elle ne saurait être utilisée par SangStat dans le cadre de l'examen de la demande d'AMM du SangCya.

Il est alors demandé à la Cour de répondre aux questions préjudicielles suivantes :

« Est-il compatible avec le principe général de non-discrimination qu'une autorité nationale compétente, saisie de demandes hybrides d'autorisations de mise sur le marché en vertu de l'article 4, point 8, sous a), de la directive 65/65 se référant à un produit A pour deux produits dont aucun n'est bioéquivalent au produit A:

(i) indique qu'il est nécessaire, en vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, que la demande relative au produit B soit accompagnée de données cliniques complètes du type de celles qui sont requises par la quatrième partie, F, de l'annexe à la directive 75/318/CEE, mais

(ii) après avoir examiné les données introduites à l'appui du produit B, accorde une autorisation de mise sur le marché pour le produit C si cette demande est accompagnée d'essais ne satisfaisant pas aux exigences de la quatrième partie, F, de l'annexe à la directive 75/318/CEE? »

La Décision de la Cour :

La Cour est interrogée sur la question de savoir si l'autorité compétente d'un État membre enfreint le principe général de non-discrimination quand elle exige des données cliniques complètes relatives à la biodisponibilité d'un médicament tel que Néoral, et n'exige pas les mêmes données pour les demandes d'AMM d'un médicament tel que le SangCya.

Selon une jurisprudence constante, le principe d'égalité de traitement exige que des situations comparables ne soient pas traitées de manière différente et que des situations différentes ne soient pas traitées de manière égale, à moins qu'une différenciation ne soit objectivement justifiée⁵³.

Dans la mesure où, au moment de la demande d'AMM du SangCya, le Néoral est autorisé et les autorités se sont assurées de la sécurité et de l'efficacité de ce produit, la Cour déduit que les deux situations ne sont pas comparables.

L'autorité compétente du Royaume-Uni n'a pas enfreint le principe général de non-discrimination en ne réclamant pas les mêmes données cliniques de supradisponibilité, versées en vue de l'octroi de l'AMM pour le Néoral, à Sangstat pour le Sangcya.

La Cour conclut que, lors de l'examen de deux demandes hybrides d'AMM des produits B (le Néoral) et C (le SangCya), introduites en vertu de la réserve et se référant à un produit A (le Sandimmun), l'autorité compétente d'un État membre n'enfreint pas le principe général de non-discrimination du fait qu'elle exige des données cliniques complètes relatives à la biodisponibilité pour le produit B à titre de condition d'octroi de l'AMM, mais que, ayant examiné les données présentées à l'appui du produit B, elle n'exige pas les mêmes données pour le produit C.

⁵³ Voir arrêts du 13 décembre 1984, Sermide, 106/83, point 28, et du 9 septembre 2003, Milk Marque et National Farmer's Union, C-137/00, point 126

Partie 2 : Les règles d'accès au marché des médicaments génériques clarifiées par la directive 2004/27/CE

La première directive européenne 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques sur les médicaments naît à la suite du drame de la thalidomide dans les années 1960, afin de garantir une protection élevée de la santé publique.

De nombreuses directives ont été ensuite adoptées afin de permettre la réalisation du marché unique européen pour les médicaments. Elles ont été regroupées dans la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (65/65/CEE, relative aux médicaments, 75/318/CEE et 75/319/CEE relatives au rapprochement des législations des états membres, pour les médicaments et les spécialités pharmaceutiques respectivement, 89/342/CEE relative aux médicaments immunologiques, 89/343/CEE relative aux médicaments radiopharmaceutiques, 89/381/CEE relative aux dérivés du sang ou du plasma, 92/25/CEE relative à la distribution en gros des médicaments, 92/26/CEE relative à la délivrance des médicaments, 92/27/CEE relative à l'étiquetage des médicaments, 92/28/CEE relative à la publicité, 92/73/CEE relative au rapprochement des dispositions pour les médicaments homéopathiques).

La réforme de la législation pharmaceutique communautaire est proposée en 2001, alors que de nombreuses affaires portées devant la Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE) n'avaient pas encore été rendues. Elle sera finalement publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne le 30 avril 2004.

Au delà des questions de droit communautaire concernant les principes de proportionnalité et de non-discrimination, la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain est venue fixer les règles sur la protection juridique et critères de similarité essentielle.

2.A. Un apport législatif sur la définition de la similarité essentielle **De la directive 65/65/CEE à la directive 2004/27/CE**

L'Article 4.8.a) de la directive 65/65/CEE est libellé de la manière suivante :

« en vue de l'octroi de l'autorisation de la mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre. (...) A cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants : (...)

8) Résultats des essais :

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*
- toxicologiques et pharmacologiques,*
- clinique. »*

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

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

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

(...)

iii) soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins 6 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande ; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à la directive 87/22/CEE ou d'un médicament au sens de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci ; de plus, un Etat membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le

marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les Etats membres peuvent ne pas appliquer la période de 6 ans mentionné ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original.

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

A l'article 10 (2), sous b) de la nouvelle directive 2004/37/CE, la notion de « médicament essentiellement similaire » laisse maintenant la place à la notion de **« médicament générique »**.

« on entend par :

« 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. »

La directive 2004/27/CE reprend la jurisprudence précédente pour définir les critères de la similarité essentielle.

L'arrêt Generics C-368/96 du 3 décembre 1998 :

Le 3 décembre 1998, dans l'arrêt Generics C-368/96, les juges de la Cour de justice des Communautés Européennes (CJCE) ont défini la notion de médicament essentiellement similaire décrite dans la directive 65/65/CEE. Une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères :

- **de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs,**
- **de l'identité de la forme pharmaceutique,**
- **et de la bioéquivalence,** à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, qu'elle présente des différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. L'autorité compétente d'un État membre n'est pas en droit de faire abstraction des trois critères précités lorsqu'il s'agit de déterminer si une spécialité pharmaceutique donnée est essentiellement similaire à une spécialité originale.

L'article 10.2.b est ainsi rédigé :

→ **« On entend par : « 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. »**

L'arrêt Novartis C-106/01 du 29 avril 2004 :

Le 29 avril 2004, dans l'arrêt Novartis C-106/01, alors que la nouvelle directive 2004/27/CE est adoptée et publiée au JOUE depuis le 4 avril 2004, les juges communautaires se penchent sur la définition de la forme pharmaceutique, constatant que ni la directive 65/65/CEE, ni l'arrêt Generics C-368/96 du 3 décembre 1998 précédemment cité ne définissent cette notion.

La Cour retient la définition donnée par la Pharmacopée Européenne.

La forme pharmaceutique est à la fois la forme sous laquelle un produit pharmaceutique est présenté par le fabricant et de la forme sous laquelle il est administré, y compris la forme physique. Dans cette affaire, les juges se prononcent particulièrement sur le cas de trois produits destinés à être dilués avant administration au patient. Une fois dilués, ces trois produits prennent la forme d'une microémulsion, d'une macroémulsion et d'une nanodispersion. Les juges ne s'opposent pas à ce que ces médicaments aient la même forme pharmaceutique à condition que les différences quant à la forme d'administration n'apparaissent pas significatives d'un point de vue scientifique.

Cette position vient renforcer ce que l'article 10.2.b affirme :

→ **« Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. »**

L'arrêt SmithKline Beecham C-74/03 du 20 janvier 2005 :

Le 20 janvier 2005, dans l'arrêt SmithKline Beecham, alors que la nouvelle directive 2004/27/CE est adoptée et publiée au JOUE depuis le 4 avril 2004, la Cour est venue préciser le critère d'identité de composition en principes actifs lorsque deux médicaments contiennent la même fraction active sur le plan thérapeutique que le médicament de référence, mais associé à un autre sel.

Dans cette affaire, les juges avait admis que le Seroxat, dont la substance active est la paroxétine hydrochloride semi-hydrate et des médicaments génériques contenant de la paroxétine sous forme de mésylate satisfont au critère de l'identité de composition en principes actifs dans la mesure où il est démontré :

- que la fraction active de paroxétine est identique,
 - que les deux sels sont bioéquivalents,
 - et il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne leur toxicité,
- par une documentation présentée sous la forme d'essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques.

La Cour a confirmé les dispositions de l'article 10.2.b :

→ **« 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. »

2.B. Un apport législatif sur la protection juridique

De la directive 65/65/CEE à la directive 2004/27/CE

L'Article 4.8.a) de la directive 65/65/CEE était libellé de la manière suivante :

« en vue de l'octroi de l'autorisation de la mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre. (...) A cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants : (...)

8) Résultats des essais :

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,
- toxicologiques et pharmacologiques,
- clinique. »

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

b) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques, ni les résultats des essais cliniques s'il démontre :

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

(...)

- iv) soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins 6 ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande ; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à la directive 87/22/CEE ou d'un médicament au sens de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci ; de plus, un Etat membre peut également étendre cette période à dix

ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les Etats membres peuvent ne pas appliquer la période de 6 ans mentionné ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original.

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

L'article 6.1.a) de la nouvelle directive 2004/27/CE dispose que :

« Lorsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché conformément au premier alinéa, tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale, notamment aux fins de l'application de l'article 10, paragraphe 1.»

L'article 10 de la directive 2004/27/CE est désormais rédigé :

« 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 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.

Le premier alinéa est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas

été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur mentionne dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de sa composition complète et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente. 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.

3. Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis.

(...)

5. Outre les dispositions énoncées au paragraphe 1, lorsque est présentée une demande concernant une nouvelle indication pour une substance bien établie, une période non cumulative d'exclusivité des données d'un an est octroyée pour autant que des études précliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication.

6. La réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraire aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments.

(...) ».

La nouvelle directive 2004/27/CE reprend les conclusions de la Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE), vient harmoniser le délai de protection juridique et rééquilibrer les règles entre les entreprises innovatrices et génériqueurs.

Dans l'arrêt Generics C-368/96 du 3 décembre 1998, les juges communautaires se sont penchés pour la première fois sur l'interprétation de l'article 4.8 de la directive 65/65/CEE.

La Cour conclut qu'il une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 6 ou 10 ans peut être autorisée, pour toutes les indications thérapeutiques, pour toutes les doses, toutes les formes de dosages et posologies déjà autorisées, y compris celles ayant moins de 6 ou 10 ans.

Pour un produit donné, autorisé depuis plus de 6/10 ans, les nouvelles indications thérapeutiques, doses, toutes les formes de dosages et posologies, venant compléter la gamme, ne bénéficient pas d'une nouvelle période de protection.

Les termes utilisés par les juges dans l'arrêt Generics prêtent à confusion. Le terme « formes de dosage » n'a pas de signification pharmaceutique et le terme « doses » est utilisé en pharmacie pour désigner une posologie plutôt qu'un dosage unitaire.

Face à cette imprécision et à la nécessité de clarifier sa position, la France est venue contredire l'arrêt Generics en accordant un nouveau délai de protection aux nouveaux dosages, dans l'arrêt Negma du 21 novembre 2001 du Conseil d'Etat.

La question est alors venue se poser à nouveau devant la Cour de Justice des Communautés Européennes. Le 29 avril 2004, dans l'arrêt Novartis C-106/01, alors que la nouvelle directive 2004/27/CE est adoptée et publiée au JOUE depuis le 4 avril 2004, les juges, fondant leur raisonnement sur la réserve énoncée au dernier paragraphe de l'article 4, point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, posent le principe que la protection des données ne s'applique pas aux produits issus du développement de la gamme du produit premier, en enrichissant la gamme par une voie d'administration ou un dosage. Les juges appliquent le même raisonnement dans le cas où la gamme s'élargit d'un médicament ayant une meilleure biodisponibilité alors que voie d'administration et dosage demeurent inchangés.

Le nouvel article 6.1. a) de la directive 2004/27/CE introduit ainsi la **notion d'AMM globale**.

Une AMM ainsi que toutes les AMM suivantes, issues du développement du premier produit qui constituent une extension de gamme (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouvelle forme pharmaceutique ainsi que toute autre extension), sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale. La notion d'AMM globale implique donc que toutes les extensions de gamme ne sont pas protégées.

Le terme de « médicament de référence » identifie le médicament ayant reçu l'AMM initiale, qui est ou a été autorisé dans un Etat membre, point de départ de la période

de protection administrative des données reprenant ainsi les conclusions de l'Arrêt AstraZeneca C-223/01 du 16 octobre 2003.

Article 6.1.a) :

→ « **Lorsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché conformément au premier alinéa, tout dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une autorisation conformément au premier alinéa ou être inclus dans l'autorisation de mise sur le marché initiale. Toutes ces autorisations de mise sur le marché sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale, notamment aux fins de l'application de l'article 10, paragraphe 1.** »

Article 10.1 :

→ « **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 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.** »

La réglementation en matière de production et de distribution des médicaments ne doit pas perdre de vue l'objectif majeur de protection de la santé publique conformément au premier considérant de la directive 65/65/CEE.

Conformément au quatrième considérant de la directive 87/21, elle permet d'éviter pour des raisons d'ordre public que les essais sur l'homme ou sur l'animal ne soient répétés sans nécessité impérieuse.

La procédure abrégée vise à dispenser le deuxième demandeur d'AMM de l'obligation de procéder aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, tout en veillant à ce que les entreprises innovatrices ne soient pas désavantagées.

Lorsqu'une demande d'AMM générique est soumise à une autorité évaluatrice, cette

dernière peut avoir accès aux données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du dossier d'AMM complet du premier demandeur. Le laboratoire titulaire de l'AMM initiale n'a pas possibilité de refus, il doit donner l'accès aux données sous réserve des éléments qui seraient encore sous brevet.

La protection des innovations ne doit pas être confondue avec la protection administrative des données qui sont les résultats des essais transmis aux autorités de santé en vue de l'octroi des autorisations de mise sur le marché.

La nouvelle directive préserve le droit des brevets. Le brevet est un titre de propriété destiné à protéger une invention. Le titulaire du brevet a un droit exclusif d'exploitation. La durée légale de sa protection est de 20 ans à compter du dépôt du brevet, cette période peut être prolongée par un Certificat Complémentaire de Protection (CCP).

Il arrive que des brevets ne soient pas arrivés à expiration alors que la période de protection des données couvrant le médicament de référence soit échue. Dans ce cas, l'une ne l'emporte pas sur l'autre.

L'article 10.1 de la directive 2004/27/CE prévoit de nouvelles modalités concernant la protection administrative des données. Cette nouvelle directive harmonise la période de protection, elle n'est plus de 6 ou 10 ans selon les Etats membres. **La directive 2004/27 adopte la formule « 8+2+1 »**. Les laboratoires génériques peuvent déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché au bout de 8 ans et n'obtiendront leur AMM qu'à l'issue de la période de 10 ans.

L'article 10.1. premier alinéa :

→ ***« 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 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. »***

Le médicament original bénéficiera d'une protection supplémentaire de 1 an pour toute nouvelle indication thérapeutique.

L'article 10.1. troisième alinéa :

→ « **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.** »

Et à l'article 10.5 pour les substances bien établies :

→ « **5. Outre les dispositions énoncées au paragraphe 1, lorsque est présentée une demande concernant une nouvelle indication pour une substance bien établie, une période non cumulative d'exclusivité des données d'un an est octroyée pour autant que des études précliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication.** »

Le nouvel article 10.1. deuxième alinéa permet enfin de déposer une demande abrégée même si le médicament de référence n'est pas autorisé dans l'Etat membre de la demande mais autorisé dans un autre Etat membre de l'Union Européenne.

→ « **Le premier alinéa est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur mentionne dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de sa composition complète et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente.** »

La directive 2004/27/CEE étend les exceptions listées dans la réserve aux formes pharmaceutiques. La nouvelle directive exclut donc maintenant toute nouvelle protection pour des formes orales à libération prolongée qui seraient issues d'un développement de formes orales à libération immédiate.

L'article 10.2.b :

→ « (...) **Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.** »

Cette position est confirmée par les arrêts Novartis et Eli Lilly.

L'arrêt Novartis du 29 avril 2004 n'aborde pas la question de la protection juridique des nouvelles formes pharmaceutiques. Cependant, la Cour apporte un début de réponse puisqu'elle étend la liste des différences de la réserve à la biodisponibilité. De plus, si un changement de voie d'administration entraîne un changement de forme pharmaceutique, un changement de forme pharmaceutique n'entraîne pas forcément un changement de voie d'administration.

Ainsi, dans l'affaire Eli Lilly C-36/03 du 9 décembre 2004, il a été demandé à la Cour de se prononcer sur la protection du Prozac (fluoxétine) présenté sous forme de liquide, nouvelle forme pharmaceutique bioéquivalente du Prozac présenté sous forme de gélules.

Dans l'arrêt du 9 décembre 2004, les juges communautaires ont considéré que le Prozac liquide constitue une extension de gamme du Prozac gélule. Par conséquent, un médicament développé à partir du médicament original sous une nouvelle forme pharmaceutique ne pouvait bénéficier d'un nouveau délai de protection des données.

La nouvelle directive fixe les modalités d'application de la réserve afin qu'elle soit rendue opérante.

L'article 10.3. de la directive 2004/27/CE :

→ « **Lorsque le médicament ne répond pas à la définition du médicament générique visée au paragraphe 2, point b), ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité ou en cas de**

changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés sont fournis. »

Dans l'affaire Novartis C-106/01 du 29 avril 2004, la Cour a relevé que les différences listées au dernier paragraphe de l'article 4, point 8, sous a), iii) de la directive 65/65/CEE, à savoir les différences de voie d'administration et de dosages, implique que les médicaments ne sont pas bioéquivalents. La nouvelle directive vient clarifier l'utilisation de la procédure abrégée hybride. Elle s'applique à des médicaments qui ne sont pas des médicaments génériques au sens de l'article 10.2.b. Le demandeur est dispensé des essais précliniques ou cliniques. Il doit cependant fournir les résultats des essais précliniques et cliniques appropriés tenant aux changements de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration par rapport à ceux du médicament de référence.

Elle intègre les dispositions de l'amendement Bolar. L'article 10 de la directive 2004/27/CE autorise l'expérimentation, les essais précliniques et cliniques effectués pour une demande AMM générique, avant l'expiration du brevet.

Le demandeur d'AMM générique a aussi le droit de procéder à des essais avant que la molécule du princeps ne soit tombée dans le domaine public. En revanche, cela ne lui permet pas de commercialiser le générique, qui ne peut l'être que dix ans après la première autorisation du médicament de référence.

L'article 10.6 de la directive 2004/27/CE énonce que :

→ ***« La réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraire aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection pour les médicaments ».***

2.C. La jurisprudence récente venant clarifier les règles

2.C.1. L'affaire Generics, C-527/07, 18 juin 2009

Dans l'union européenne, les autorités compétentes octroient des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments génériques par référence aux médicaments déjà approuvés.

La cour européenne de justice a été saisie sur la question de savoir si une autorisation de mise sur le marché octroyée dans un état membre avant l'entrée de ce dernier dans l'union européenne, et qui n'a pas été actualisée conformément au droit communautaire, pouvait servir de médicament de référence à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique.

Dans l'arrêt du 18 juin 2009, les juges ont conclu qu'un médicament qui n'a pas été autorisé conformément au droit communautaire applicable, ne peut être considéré comme médicament de référence.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

Le 1er novembre 2007, une demande de décision préjudicielle au titre de l'article 234 CE, introduite par la High Court of Justice (Angleterre et Pays de Galles), Queen's Bench Division du Royaume-Uni (cour administrative) est parvenue à la Cour De Justice des Communautés Européennes (CJCE).

Le litige oppose Generics Ltd (Royaume-Uni) à la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), l'autorité nationale compétente en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain du Royaume-Uni.

La MHRA a rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché de la galantamine, médicament générique, introduite par Generics le 14 décembre 2005.

La Cour doit se prononcer sur l'interprétation de l'article 10, paragraphes (1) et (2), de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

« 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 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.

Le premier alinéa est aussi applicable lorsque le médicament de référence n'a pas été autorisé dans l'État membre où la demande concernant le médicament générique est déposée. Dans un tel cas, le demandeur mentionne dans la demande l'État membre où le médicament de référence est ou a été autorisé. À la demande de l'autorité compétente de l'État membre où la demande est déposée, l'autorité compétente de l'autre État membre lui fait parvenir, dans un délai d'un mois, une confirmation que le médicament de référence est ou a été autorisé, accompagnée de sa composition complète et, le cas échéant, de toute autre documentation pertinente. 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. »

Selon les articles 2 et 3 de la directive 2004/27/CE, les nouvelles règles de protection administrative des données ne sont pas applicables aux médicaments de référence lorsque la demande d'autorisation a été introduite avant le 30 octobre 2005. La période de protection applicable est alors celle fixée à l'article 10 de la directive 2001/83/CE. Elle est au moins de 6 ans, mais chaque état membre peut l'élargir à 10 ans.

L'article 10 de la directive 2001/83 dispose que :

« (...) le médicament est essentiellement similaire à un médicament autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'État membre concerné par la demande; (...) un État membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les médicaments mis sur le marché de son territoire (...) ».

Les articles 2 et 3 de la directive 2004/27/CE dispose que :

« Article 2 Les périodes de protection prévues à l'article 1er, point 8), modifiant l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, ne sont pas applicables aux médicaments de référence pour lesquels une demande d'autorisation a été soumise avant la date de transposition figurant à l'article 3, premier alinéa. Article 3 Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 30 octobre 2005. Ils en informent immédiatement la Commission. »

L'article 6 de la directive 2001/83/CE dispose que :

« Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché 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 au règlement (CEE) no 2309/93. »

Le règlement (CEE) n° 2309/93 est un règlement du conseil du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaires et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Ce règlement est abrogé. Il est amendé par le règlement (CE) n°726/2004 et conformément à l'article 88, toutes les références au règlement (CEE) n° 2309/93 s'entendent comme faites au règlement (CE) n°726/2004.

L'article 8, point 3, sous i) de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la directive 2004/27/CE dispose que :

« À la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I:

(...)

i) résultat des essais:

— pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),

— précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

— cliniques

(...) »

L'article 28, paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE telle que modifié par la directive 2004/27/CE dispose que :

« 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. »

Les directives étaient applicables en Autriche à partir du 1er janvier 1994 avant son adhésion à l'Union Européenne. L'Autriche a rejoint l'Union européenne le 1er janvier 1995.

Le litige :

En 1963, les autorités compétentes autrichiennes ont octroyé à Waldheim, conformément à la législation en vigueur en Autriche, une autorisation de mise sur le marché au médicament Nivalin dont le principe actif est la galantamine, indiqué dans le traitement de la poliomyélite.

En 1995, l'autorisation est modifiée à la demande de Waldheim, conformément au droit communautaire applicable alors en Autriche, afin d'ajouter aux indications le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

Le dossier initial, datant de 1963, n'a quant à lui pas été mis à jour selon les dispositions des directives applicables à la date de la demande de modification de l'autorisation initiale de mise sur la marché :

- de la directive 65/65/CE modifiée du Conseil du 22 décembre 1996 (87/21/CEE) concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques
- et de la directive 75/319/CE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

A la suite d'accords conclus entre Waldheim, Janssen-Cilag AB dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la galantamine, sous le nom de marque Reminyl, pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. La demande est introduite auprès des autorités suédoises sur la base d'un dossier complet au titre de l'article 4 de la directive 65/65/CE. Le Reminyl obtient une AMM en Suède le 1er mars 2000, puis en Autriche le 22 août 2000, enfin au Royaume-Uni, le Reminyl obtient une AMM le 14 septembre 2000 dont le titulaire est le laboratoire Shire Pharmaceuticals Ltd. En 2001, Waldheim arrête la commercialisation du Nivalin.

Le 14 décembre 2005, Generics introduit une demande d'autorisation de mise sur la marché d'un médicament générique de la galantamine dans le cadre d'une procédure décentralisée prévue à l'article 28 de la directive 2001/83/CE. Le Royaume-Uni et l'Irlande du Nord sont les Etats membres de référence et 17 Etats membres sont suiveurs.

Les demandes d'autorisation de mise sur la marché sont présentées sur la base d'une procédure abrégée hybride telle que visée à l'article 10 (1) de la directive 2001/83/CE. Le Nivalin est indiqué comme médicament de référence autorisé depuis plus de 10 ans dans l'Union européenne. Le Reminyl, médicament autorisé en 2000, est désigné comme le médicament princeps et médicament de comparaison utilisé pour l'étude de bioéquivalence.

La MHRA a décidé de rejeter la demande d'autorisation de mise sur le marché de la galantamine Generics et la procédure décentralisée ne démarre pas. L'agence réglementaire du Royaume-Uni considère que le Nivalin, bien qu'autorisé depuis plus de 10 ans, ne pouvait être utilisé en tant que médicament de référence. En effet, les données présentées à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché originale n'ont pas été actualisées conformément à la réglementation communautaire applicable au 1er janvier 1994 en Autriche. La procédure décentralisée aurait pu en revanche démarrer en utilisant le Reminyl comme médicament de référence puisque Reminyl a été autorisé conformément au droit communautaire. Mais il n'est autorisé que depuis 5 années et est par conséquent encore sous protection administrative.

Les questions préjudicielles :

Generics introduit alors un recours auprès de la Cour administrative qui surseoit à statuer et porte l'affaire devant la CJCE.

Il est alors demandé à la Cour de répondre à la question préjudicielle suivante :

Un médicament, tel que le Nivalin, ne relevant pas du règlement n°726/2004 et n'ayant pas été autorisé conformément aux exigences de la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE peut-il être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10 (2) de cette directive ?

La décision de la Cour :

Premièrement, les juges rappellent d'une part que l'obligation visée à l'article 8 (3), i) de la directive 2001/83/CE de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques a pour objectif d'apporter la preuve de la sécurité et de l'efficacité du médicament pour lequel une demande complète d'autorisation de mise sur la marché est demandée, d'autre part, que la dispense, visée à l'article 10 de la directive 2001/83/CE, de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques à l'occasion d'une demande d'autorisation de mise sur la marché d'un médicament générique remplit l'objectif d'éviter la répétition des essais sur l'homme et l'animal sans nécessité impérieuse.

Deuxièmement, la réglementation en matière de production et de distribution des médicaments ne doit pas perdre de vue l'objectif majeur de protection de la santé publique. La notion de "médicament de référence" ne saurait être interprétée de manière à ce que la procédure abrégée se traduise par un assouplissement des normes de sécurité et d'efficacité auxquelles doivent satisfaire tous les médicaments⁵⁴.

Ainsi, afin qu'une AMM puisse être délivrée dans le cadre d'une procédure abrégée, toutes les données relatives au médicament de référence ne doivent pas faire défaut mais doivent être à disposition des autorités évaluatrices⁵⁵. Ce n'est qu'à ces conditions que les évaluateurs disposant de toutes les données précliniques et cliniques relatives au médicament de référence, données conformes aux guidelines en vigueur dans l'Union européenne, pourront accordé une autorisation de mise sur le marché à un médicament générique remplissant les critères d'identité de composition qualitative et quantitative en principe actif, d'identité de forme pharmaceutique et bioéquivalent au princeps, tout en assurant un niveau de sécurité et d'efficacité conforme aux exigences du droit communautaire.

Troisièmement, il en ressort non seulement des articles 6, 8 et 10 de la directive 2001/83/CE modifiée par 2004/27/CE que seuls les médicaments bénéficiant d'une

54 Voir Arrêts *Scotia Pharmaceuticals* C-440/93, 1995, points 17 /et *Generis* C-368/96, 1998, point 22

55 Voir Arrêt *AstraZeneca* C-223/01, 2003, point 27

AMM octroyée conformément à cette directive peuvent être considérés comme médicaments de référence, mais aussi de la jurisprudence précédente que le demandeur doit démontrer que le médicament de référence a été autorisé sur le fondement du droit communautaire en vigueur⁵⁶.

Ainsi, les juges réaffirment donc que la directive 2001/83/CE, notamment à l'article 6(1), ne prévoit aucune dérogation possible permettant de considérer comme médicament de référence, un médicament autorisé sur la base de la réglementation nationale applicable avant la transposition en droit interne des directives européennes.

La Cour répond donc à la question posée et énonce qu'un médicament, tel que le Nivalin, ne relevant pas du règlement n°726/2004 et dont la mise sur la marché n'a pas été autorisé conformément au droit communautaire applicable, ne peut être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10(2), sous a) de la directive 2001/83/CE.

Le Nivalin n'a pas fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché selon une procédure complète et contenant notamment les renseignements et les documents visés à l'article 8 de la directive 2001/83/CE. Le dossier d'AMM n'est donc pas conforme aux exigences de cette directive, ni à une autre réglementation communautaire antérieure à cette directive.

Le Nivalin n'a été autorisé qu'en application de la législation en vigueur en Autriche et n'a jamais été actualisé conformément au droit communautaire à la suite de l'adhésion de l'Autriche à l'Espace Economique Européen (EEE), puis à l'Union.

⁵⁶ Voir Arrêt AstraZeneca C-223/01, 2003, point 23

« Un médicament, tel que le Nivalin en cause au principal, ne relevant pas du règlement (CE) n° 726/2004 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, et dont la mise sur le marché d'un État membre n'a pas été autorisée conformément au droit communautaire applicable, ne peut pas être considéré comme un médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), 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, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004. »

2.C.2. Le cas français Medipha, Conseil d'Etat, 23 déc. 2010

En France, l'Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), devenue depuis le 1er Mai 2012 l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) octroie des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des médicaments génériques en référence aux médicaments approuvés depuis plus de 10 ans.

En vertu de la procédure abrégée hybride, la première AMM constitue le point de départ de la période de protection administrative. Toutes les AMM octroyées par la suite, issues de développement du médicament original, pour toute nouvelle forme pharmaceutique, toute nouvelle voie d'administration, ou tout nouveau dosage, ne bénéficient pas d'une nouvelle période de protection.

En 2009, L'Afssaps refusent d'octroyer une AMM à une spécialité générique au motif que la protection le Conseil d'Etat a été saisie au motif que, la spécialité de référence n'était pas autorisée depuis au moins dix ans en France alors qu'il existait dans l'Union Européenne une AMM de plus de 10 ans pour une spécialité présentée sous un dosage différent.

Le Conseil d'Etat a annulé la décision de l'Afssaps et enjoint l'Agence française de se prononcer sur la demande d'AMM générique. La Commission d'AMM a été consultée sur la question de savoir si cette disposition applicable à un produit à principe actif unique peut être appliqué à un produit à principes actifs multiples et sur la question de savoir si la première AMM peut avoir été octroyée dans un autre Etat membre.

La Commission d'AMM a conclu qu'aucune nouvelle période de protection des données ne s'applique aux produits présentés en association de principes actifs sous un dosage différent et que la première AMM peut avoir été délivrée dans un Etat de l'Union.

Le cadre réglementaire et juridique à l'époque des faits :

L'article R. 5121-42 du code de la santé publique dispose que :

« Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé refuse l'autorisation de mise sur le marché pour les motifs mentionnés à

l'article L. 5121-9 " ; que ce dernier article dispose notamment que : " L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est refusée (...) lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande " ; qu'enfin, aux termes de l'article R. 5121-50 du même code : " Les décisions mentionnées aux articles (...) R. 5121-42, (...) sont prises par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché ».

La notion d'AMM globale issue de la directive 2004/27/CE implique que les extensions de gamme (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, forme pharmaceutique) ne bénéficient pas d'une nouvelle protection de 10 ans. Cette disposition est entrée en vigueur en France le 23 février 2007⁵⁷. L'Article R.5121-41-1 du Code de la Santé publique précise ainsi qu'une AMM ainsi que toutes les AMM qui constituent une extension de gamme (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, forme pharmaceutique) sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation globale :

« 1° Lorsqu'un médicament a obtenu une première autorisation de mise sur le marché conformément à l'article L. 5121-8, sont également soumis à autorisation :

a) Le changement du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, de l'activité, de la biodisponibilité ou de la pharmacocinétique, ou l'ajout d'un dosage, d'une forme pharmaceutique, d'une voie d'administration ou d'une activité supplémentaires ;

b) A condition que les caractéristiques d'efficacité et de sécurité ne présentent pas de différences significatives par rapport au médicament déjà autorisé, le remplacement des substances actives par un sel, un ester ou un dérivé différents ayant la même fraction thérapeutique, le remplacement de la substance active par un isomère ou un mélange d'isomères différents ou le remplacement d'un mélange par un isomère unique, (...);

c) Toute autre modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Les changements et ajouts mentionnés au a et au b du 1° doivent faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché. Les modifications mentionnées au c du 1° sont autorisées dans les conditions prévues à l'article R. 5121-41-2.

⁵⁷ Voir Loi 2007-248 du 26 février 2007 publiée au JO du 7 mai 2008 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

2° Toutes les autorisations mentionnées au présent article sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation de mise sur le marché globale, notamment aux fins de l'application du b du 5° de l'article L. 5121-1 et des 1°, 2° et 3° de l'article R. 5121-28. »

Le délai de protection des données est fixé à 10 ans pour les spécialités de référence.

Le litige :

Le Cotriatec est un médicament contenant une combinaison de principes actifs : le ramipril et l'hydrochlorothiazide aux dosages respectifs de 5 mg et 12,5 mg, en France. Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension.

Le Cotriatec est autorisé en France depuis le 8 août 2005. Le titulaire de l'autorisation de mise sur la marché du Cotriatec en France est le laboratoire français Sanofi-Aventis. Cotriatec bénéficie d'une période de protection des données de 10 ans.

Le 20 mars 2009, le laboratoire Medipha introduit une demande d'AMM générique en France pour une combinaison de ramipril et d'hydrochlorothiazide aux dosages respectifs de 5 mg et 12,5 mg.

Le 8 juillet 2009, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, compétente en matière de délivrance des AMM, notifie au laboratoire Medipha le rejet de la demande d'AMM. Le Cotriatec est en effet encore sous protection administrative des données de l'AMM de 10 ans accordée par la réglementation pour les spécialités de référence.

Le laboratoire Medipha a répondu qu'une spécialité de référence de plus de 10 ans était autorisée aux Pays-Bas. Le Tritazide est un médicament contenant comme substances actives le ramipril et l'hydrochlorothiazide dosées respectivement à 5 mg et 25 mg. L'hydrochlorothiazide est dosé à 25 mg au lieu de 12,5 mg dans le Cotriatec.

Le 19 octobre 2009, l'AFSSAPS refusent d'octroyer l'autorisation de mise sur la marché pour le générique. Il a été demandé au laboratoire de compléter son dossier par des essais cliniques et précliniques afin d'obtenir l'AMM.

Le laboratoire Medipha introduit alors un recours devant le Conseil d'Etat en décembre 2009.

La décision du Conseil d'Etat :

Le 23 décembre 2010, le Conseil d'Etat annule la décision du Directeur général de l'AFSSAPS de refuser les autorisations de mise sur le marché et donne un délai de 3 mois au Directeur général de l'AFSSAPS pour re-statuer. Le Conseil d'Etat a considéré uniquement qu'il y avait un vice de forme tenant au fait que la commission d'AMM réunissant les experts qui émettent un avis sur l'octroi ou non des autorisations de mise sur la marché en France n'a pas été consulté. Il n'a pas statué sur le fond. Le délai de trois mois permet donc à l'Afssaps de recueillir l'avis des experts siégeant en commission d'AMM.

La décision de la Commission d'AMM⁵⁸ :

La Commission se questionne alors sur l'interprétation de la réglementation relative à la mention de l'AMM globale. Le Code de la Santé publique précise que lorsqu'un médicament a obtenu une première AMM, toutes les AMM concernant les extensions de gamme, c'est-à-dire les médicaments issus du développement du médicament original (changements de dosages, formes pharmaceutiques, voie d'administration), sont considérées comme faisant partie d'une même AMM globale.

La première AMM constitue le point de départ de la période de protection administrative de 10 ans.

La Commission ne reçoit pas favorablement l'argument de l'Afssaps.

La Commission est interrogée sur l'interprétation de la limite des 10 ans par rapport à une AMM extra-nationale sur un combo.

Medipha considère que le cotriatec est une extension de gamme du Tritazide. Par conséquent, les deux produits appartiennent à la même AMM globale. L'Afssaps considère que le cotriatec n'est pas une extension de gamme, car la notion d'AMM globale doit s'exercer au sein d'un même Etat membre.

Or, jusqu'à présent, l'Afssaps autorise des produits à composé unique se trouvant dans une situation comparable.

58 Commission d'AMM Afssaps du 3 mars 2011, VERBATIM, p.5-9

La Commission déduit qu'il n'y a pas de raisons pour que cette disposition applicable aux produits à principe actif unique ne le soit pas sur des combo.

La Commission considère que le Cotriatec est une extension de gamme du Tritazide autorisé aux Pays-Bas, Etat membre de l'Union Européenne, depuis plus de 10 ans au moment de la demande d'autorisation de mise sur la marché du médicament générique de Cotriatec.

Conclusion

La procédure d'octroi d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques est dorénavant harmonisée dans les Etats-membres de l'Union européenne. Toutes les difficultés d'interprétation de la première directive 65/65/CEE modifiée du Conseil du 22 décembre 1996 (87/21/CEE) concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ont été levées.

Les différentes questions préjudicielles posées aux juges de la Cour de Justice de l'Union Européenne depuis 1998 ont ainsi rendues possibles un ajustement progressif des règles d'accès au marché des médicaments génériques dans l'Union Européenne. Les décisions des juges, s'appliquant obligatoirement à l'ensemble des Etats-membres de l'Union, ont ainsi été reprises dans la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil. Les textes apportent désormais les précisions qu'il manquait à la directive initiale.

La notion de médicament essentiellement similaire disparaît au profit de la notion de médicament générique. Un médicament générique est 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.

Le nouveau texte modifie l'ancien et énonce qu'une demande d'AMM générique est recevable même si l'AMM du médicament copié n'est pas commercialisé, ou est abrogé, ou n'existe pas dans l'Etat-membre qui reçoit la demande, afin de dissuader les laboratoires innovants, de retirer du marché leur médicament, pour empêcher les laboratoires génériques de déposer une demande d'AMM.

Une seule période de protection administrative n'est accordée par principe actif. Toutes les autorisations délivrées dans l'Union européenne pour de nouvelles indications thérapeutiques, nouvelles voies d'administration ou nouveaux dosages, font partie d'une seule AMM. Aucun délai de protection supplémentaire n'est accordé. Aussi, un nouveau médicament développé sous la forme d'un comprimé, autorisé

sous la forme d'une gélule ne bénéficiera pas d'une nouvelle protection. Un dérivé nouveau d'un principe actif déjà autorisé fait également partie de la même AMM. Sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif.

La nouvelle législation pharmaceutique a été élaborée au profit d'un réajustement des règles entre fabricants de génériques bénéficiant d'un panel d'outils réglementaires pour faciliter l'accès au marché et fabricants de produits innovants bénéficiant d'une protection administrative des données élargie.

Une disposition permet d'accélérer la réalisation d'essais pour des demandes d'autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques. La protection par brevet est inopérante pour les essais réalisés en vue de l'obtention d'une AMM sans que cela représente un acte de contrefaçon. La directive 2004/27/CE réaffirme le principe de la reconnaissance mutuelle entre les Etats membres. Une demande d'AMM pour un médicament générique dans un Etat membre en référence à un médicament enregistré dans un autre Etat membre, peut être autorisé.

La directive 65/65/CEE prévoyait une protection administrative de l'AMM du produit de référence de 6 ans ou de 10 ans selon les Etats-membres. La directive 2004/27/CE harmonise cette période à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Elle prévoit la commercialisation d'un médicament générique après une période de 10 ans. Cette période est prolongée d'une année en cas d'obtention, par le titulaire de l'AMM de référence, durant les 8 premières années de commercialisation, d'une nouvelle indication apportant une avancée thérapeutique. Cette année supplémentaire protège l'AMM globale.

Les demandes d'AMM générique peuvent alors être déposées par référence à un médicament mis sur le marché depuis au moins 8 ans. Cependant, la commercialisation du médicament générique ne pourra intervenir qu'à l'expiration de la période de protection de 10 ou 11 ans.

En 2009, la CJUE précise que l'AMM du médicament de référence doit être conforme aux exigences de la directive en vigueur dans l'Union européenne, et non à une autre réglementation communautaire antérieure à cette directive, au moment de la demande d'AMM générique.

Depuis l'avènement de la directive 2004/27/CE en 2004, l'interprétation de réglementation portant sur les procédures d'octroi des autorisations de mises sur le marché semble terminée, est de moins en moins contestée et les juridictions nationales accèdent de moins en moins à la Cour de Justice de l'Union Européenne. La bataille juridique entre les laboratoires innovants et les laboratoires commercialisant des médicaments génériques se déplace désormais sur d'autres terrains, comme par exemple celui des brevets. Pour contrer l'arrivée sur le marché des médicaments génériques, les laboratoires innovants multiplient le dépôt de brevets pour prolonger leur monopole d'exploitation.

Tables des Matières

Introduction.....	3
--------------------------	----------

Partie 1 : Les règles d'accès au marché des médicaments génériques clarifiés par la jurisprudence.....	5
---	----------

1.A. L'apport de la jurisprudence sur la définition de la similarité essentielle.....	5
1.A.1. L'affaire Generics, C-368/98, 3 déc. 1998.....	5
1.A.2. L'affaire Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004.....	18
1.A.3. L'affaire SmithKline Beecham, C-74/03, 20 jan. 2005.....	29
1.B. L'apport de la jurisprudence sur la protection juridique du médicament.....	42
1.B.1. L'affaire Generics, C-368/98, 3 déc. 1998.....	42
1.B.2. L'affaire Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004.....	51
1.B.3. L'affaire Eli Lilly, C-36/03, 9 déc. 2004.....	60
1.B.4. L'amendement américain « Bolar ».....	67
1.B.5. Le cas français Negma, Conseil d'Etat, 26 nov. 2001.....	72
1.C. L'apport de la jurisprudence sur les questions relatives au droit communautaire.....	74
1.C.1. L'affaire Generics, C-368/98, 3 déc. 1998.....	74
1.C.2. L'affaire AstraZeneca, C-223/01, 16 oct. 2003.....	81
1.C.3. L'affaire Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004.....	94

Partie 2 : Les règles d'accès au marché des médicaments génériques clarifiées par la directive 2004/27/CE.....	100
---	------------

2.A. Un apport législatif sur la définition de la similarité essentielle.....	101
2.B. Un apport législatif sur la protection juridique.....	106
2.C. La jurisprudence récente venant clarifier les règles.....	116
2.C.1. L'affaire Generics, C-527/07, 18 juin 2009.....	116
2.C.2. Le cas français Medipha, Conseil d'Etat, 23 déc. 2010.....	125

Conclusion.....	130
------------------------	------------

Bibliographie.....	134
---------------------------	------------

Bibliographie

Directives et Règlements

- Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques
- Directive 65/65/CEE, dans sa version modifiée par la directive 87/21/CEE du Conseil, du 22 décembre 1986
- Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico- pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques
- Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, telle que modifiée par la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991
- Directive 87/21/CEE du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques
- Directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques
- Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments
- Règlement (CE) n° 541/95 de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre
- Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique»

- Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments
- Règlement (CE) n°726/2004 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

Jurisprudences de la cour de Justice de l'Union Européenne

- CJUE, présentation générale, http://curia.europa.eu/jcms/jcms/Jo2_6999/
- Arrêt Costa, 6/64, 15 juillet 1964
- Arrêt Scotia Pharmaceuticals, C-440/93, 1995
- Arrêt Sermide, 106/83, 13 décembre 1984
- Arrêt Milk Marque et National Farmer's Union, C-137/00, 9 septembre 2003
- Arrêt SAM Schiffahrt C-248/95, 17 juillet 1997
- Arrêt Stapf, C-249/95, 17 juillet 1997
- Arrêt Metronome Musik, C-200/96, 28 avril 1998
- Arrêt Norbrook C-127/95, 2 avril 1998
- Arrêt Paranova Läkemedel C-15/01, 8 mai 2003
- Arrêt Generics C-398/69 du 3 décembre 1998
- Affaire Generics (UK), conclusions de l'avocat général M. DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER présentées le 22 janvier 1998
- Arrêt Novartis, C-106/01, 29 avr. 2004
- Affaire Novartis, conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 23 janvier 2003
- Arrêt SmithKline Beecham, C-74/03, 20 jan. 2005
- Affaire SmithKline Beecham, conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 16 septembre 2004

- Arrêt Eli Lilly, C-36/03, 9 déc. 2004
- Affaire Eli Lilly, conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 8 juillet 2004
- Arrêt AstraZeneca, C-223/01, 16 oct. 2003
- Affaire AstraZeneca, conclusions de l'avocat général M.F.G. JACOBS présentées le 23 janvier 2003
- Arrêt Generics, C-527/07, 18 juin 2009

Jurisprudences du Conseil d'Etat (France)

- Arrêt Negma, Conseil d'Etat, 26 novembre 2001
- Arrêt Medipha, Conseil d'Etat, 23 décembre 2010
- Affaire Medipha, Commission d'AMM Afssaps du 3 mars 2011, VERBATIM

Jurisprudences US

- Roche Products v. Bolar Pharmaceutical, 733 F.2d 858 (Fed. Cir. 1984)

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2012/2013

Nom : Bensoussan
Prénom : Charlotte

Titre de la thèse :

Bilan des dispositions réglementaires et jurisprudentielles concernant l'accès au marché des médicaments génériques dans l'Union Européenne

Mots-clés :

Union Européenne - Jurisprudences CJUE – Directive 65/65/CEE - Médicaments génériques – Médicaments essentiellement similaires - Similarité essentielle - Autorisations de mise sur le marché - Procédure abrégée simple - Procédure abrégée hybride - Protection administrative des données - Médicament de référence - Forme pharmaceutique – Bioéquivalence - Affaire Generics C-368/96 - Affaire Novartis C-106/01 - Affaire SmithKline Beecham C-74/03 - Affaire Eli Lilly C-36/03 - Affaire AstraZeneca C-223/01 - Affaire Generics C-527/07 - Bolar – Negma - Directive 2004/27/CE – Affaire Generics C-527/07

Résumé :

En 1965, le Conseil de la Communauté Economique Européenne (CEE) adopte la première directive concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relative aux spécialités pharmaceutiques. La directive 65/65/CEE pose le principe d'une procédure allégée pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament générique. Les juridictions nationales se retrouvent, suite à l'essor des médicaments génériques à la fin des années 90, face à des difficultés d'interprétation de la directive 65/65/CEE et accèdent à la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE). Parallèlement au travail d'interprétation de la législation de la CJUE, la Commission européenne, le Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne ouvrent en juillet 2001 une réflexion sur les modifications nécessaires de la législation pharmaceutique, notamment concernant les procédures d'autorisation de mise sur le marché et la protection administrative des données. La révision de la législation pharmaceutique qui s'est achevée par l'avènement de la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, reprend toutes les conclusions des affaires portées devant la CJUE depuis 1998. Les nouvelles dispositions de la directive 2004/27/CE semblent mettre un terme aux litiges liés à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques. Depuis 2009, aucune affaire portant sur l'AMM n'a été portée devant la CJUE.

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric
Maître de Conférences en Droit et déontologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MORGENROTH Thomas
Professeur agrégé de Droit et déontologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : GACHIGNARD Sophie
Technical Alliance Manager, HRA PHARMA