

Affaire C-165/21

Demande de décision préjudicielle

Date de dépôt :

11 mars 2021

Jurisdiction de renvoi :

Københavns Byret (Danemark)

Date de la décision de renvoi :

24 novembre 2020

Partie requérante :

Orion Corporation

Partie défenderesse :

Lægemiddelstyrelsen

ORDONNANCE DU KØBENHAVNS BYRET

(tribunal municipal de Copenhague, Danemark)

rendue le 24 novembre 2020

Affaire BS-6241/2017-KBH

Orion Corporation

[Omissis]

contre

Lægemiddelstyrelsen

[Omissis]

Partie intervenante :

Teva Danmark A/S

[Omissis]

et

Affaire BS-31735/2018-KBH

Orion Corporation

[Omissis]

contre

Lægemiddelstyrelsen

[Omissis]

Demande de décision préjudicielle

en application de l'article 19, paragraphe 3, sous b), TUE et de l'article 267 TFUE). **[Or. 2]**

1. Le litige au principal et les faits pertinents

- 1 La procédure au principal devant la juridiction de renvoi porte sur la validité de deux autorisations de mise sur le marché [ci-après des « AMM »] de versions génériques de médicaments portant la substance active « dexmédétomidine » (dexmedetomidhydrate), délivrées par la défenderesse, le Lægemiddelstyrelsen [agence danoise du médicament], autorité pharmaceutique compétente au Danemark.
- 2 Ces autorisations ont été délivrées conformément aux règles nationales transposant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO 2001, L 311, p. 67).
- 3 Les AMM litigieuses ont été délivrées suivant la procédure simplifiée de l'article 10 de la directive 2001/83 en mettant en œuvre la procédure décentralisée de son article 28. L'une de ces AMM a été délivrée par le Danemark en qualité d'État membre de référence [ci-après un « EMR »], en application de l'article 28, paragraphe 1, de la directive 2001/83, l'autre AMM a été délivrée par le Danemark en qualité d'État membre concerné, en application de l'article 28, paragraphe 5, de cette même directive.

- 4 En tant que médicament de référence en ce qui concerne les données cliniques et précliniques, les demandes relatives aux deux produits faisaient référence à l'AMM délivrée par l'Union européenne le 16 septembre 2011 pour le médicament Dexdor, propriété de la requérante, Orion Corporation.
- 5 Or, en ce qui concerne le calcul de la période réglementaire de protection des données, il était fait référence au médicament Precedex, autorisé en République tchèque le 21 novembre 2002 avant son adhésion à l'Union, mais après que ce même produit a reçu une appréciation négative de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments selon la procédure centralisée.
- 6 Lors de l'octroi des AMM génériques litigieuses, la Lægemiddelstyrelsen s'est fondée sur des informations fournies par les autorités tchèques, selon lesquelles le Precedex pouvait être utilisé comme médicament de référence et constituer la base d'une AMM globale au sens de l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83, de sorte que la période de protection des données du Dexdor devait être calculée à partir du 1^{er} mai 2004, date d'adhésion à l'Union de la République tchèque.
- 7 Dans le cadre de la procédure au principal, Orion Corporation fait valoir que le Precedex ne remplit pas les conditions pour être un médicament de référence au sens de la directive 2001/83 et ne peut pas donner lieu à une AMM globale avec le Dexdor, de sorte que la période de protection des données [Or. 3] ne doit être calculée qu'à compter de l'autorisation du Dexdor du 16 septembre 2011.
- 8 La Lægemiddelstyrelsen a rétorqué qu'elle était en droit et était tenue de se fonder sur les informations fournies par les autorités tchèques selon lesquelles le Precedex était autorisé conformément à la directive 2001/83 le 1^{er} mai 2004, date de l'adhésion à l'Union de la République tchèque, et qu'il pouvait donc être utilisé comme médicament de référence.
- 9 **Sur la chronologie des événements, il est indiqué ce qui suit**
- 10 Orion a développé la dexmédétomidine au début des années 1990. Le 9 septembre 1994, Orion a conclu avec Abbott Laboratories (ci-après « Abbott ») un contrat de licence exclusive pour la commercialisation de la dexmédétomidine dans les États alors membres de l'Union ainsi que dans les pays européens en dehors de l'Union.
- 11 Le 18 décembre 1998, Abbott a introduit auprès de l'EMA une demande d'AMM communautaire pour la dexmédétomidine. Dans sa demande d'AMM, le produit d'Abbott portait initialement la dénomination commerciale Primadex, mais il a été modifié pour des raisons de marque en Precedex.
- 12 Dans le dossier joint à cette demande, Abbott a présenté les résultats de plusieurs essais cliniques sur l'évaluation des bénéfices et des risques du Precedex. Les informations relatives à la fabrication et à la qualité du produit ont été fournies selon la procédure dite « European Drug Master File » (ci-après « EDMF »), dans la mesure où Abbott n'était pas le fabricant du médicament, de sorte qu'un certain nombre d'informations commercialement confidentielles et protégées, ainsi que

des expertises, ont été fournies directement par le fabricant (Fermion) à l'EMEA, à savoir la partie fermée du dossier permanent de la substance active (ci-après le « DPSA »).

- 13 Cette demande a été examinée par le comité des spécialités pharmaceutiques (ci-après le « CSP »), qui a exprimé de sérieux doutes quant à la documentation clinique.
- 14 Lors de son évaluation préliminaire de la demande d'AMM lors d'une réunion du 18 au 20 mai 1999, le CSP a exprimé sa position selon laquelle, au vu des informations fournies, celle-ci devait être rejetée au motif que la balance entre les risques et les bénéfices n'était pas positive. Cette appréciation a été réitérée lors d'une audition devant le CSP du 14 au 16 mars 2000, au cours de laquelle Abbott a été informée que tous les membres du CSP soutenaient le rejet de la demande d'AMM.
- 15 À la suite des conclusions du CSP, Abbott a retiré sa demande le 15 mars 2000 et a renoncé à obtenir ultérieurement une AMM dans l'Union. [Or. 4]
- 16 Le 29 août 2000, Abbott a déposé une demande d'AMM en République tchèque qui, à l'époque, n'était pas un État membre. Le dossier joint par Abbott à sa demande d'AMM tchèque était identique en ce concerne les données sur les essais cliniques et précliniques à celui déposé à l'EMEA. Le dossier tchèque ne contenait pas les données relatives à la qualité et à la fabrication ou à l'expertise pharmaceutique figurant dans la partie fermée du DPSA.
- 17 En mars 2002, Abbott a restitué à Orion les droits de commercialiser le produit dans les États membres de la Communauté européenne de l'époque.
- 18 Le 23 octobre 2002, l'autorité pharmaceutique tchèque, SUKL, a délivré à Abbott, sur le fondement de la réglementation tchèque alors en vigueur, une AMM pour le Precedex.
- 19 Le 1^{er} mai 2004, la République tchèque a adhéré à l'Union. Il n'y a pas d'informations sur le point de savoir si le dossier tchèque du Precedex a fait l'objet d'une mise à jour ou si son AMM tchèque a fait l'objet d'une nouvelle évaluation lors de l'adhésion de la République tchèque.
- 20 En mai 2004, Abbott a cédé à la société Hospira Inc., ses droits dans l'accord de licence avec Orion, y compris ceux portant sur l'AMM tchèque. D'après ce qui indiqué, il n'y a plus eu de vente de Precedex en République tchèque depuis 2006.
- 21 Après avoir obtenu les droits de commercialisation de la dexmédétomidine dans les États membres de l'Union en 2002, Orion a lancé un programme clinique pour résoudre les problèmes constatés par le CSP lors de la demande d'AMM qu'Abbott avait déposé pour le Precedex. Le comité des médicaments à usage humain (ci-après le « CHMP ») a confirmé à Orion, le 18 décembre 2005, que la procédure centralisée pouvait être utilisée pour le Dexdor, car conformément à

l'article 3 du règlement (CE) n° 726/2004 [du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO 2004, L 136, p. 1)], Orion pouvait démontrer que le Dexdor présentait une « innovation significative sur le plan thérapeutique » et que, entre 2005 et 2010, Orion a notamment réalisé trois nouveaux essais cliniques de phase III afin d'identifier les problèmes constatés par le CSP lors de l'examen de la demande d'AMM pour le Precedex déposée par Abbott.

- 22 En septembre 2008, Hospira Inc. a cédé à Orion les droits sur la dexmédétomidine pour les États qui ont adhéré à l'Union après 2002, dont la République tchèque, de sorte qu'Orion détenait désormais les droits pour l'ensemble des États membres. Au mois de juillet 2010, Orion s'est désistée de l'AMM tchèque pour le Precedex.
- 23 Orion a alors soumis à l'EMA, en septembre 2010, une demande d'AMM communautaire pour la dexmédétomidine sous le nom de Dexdor. Sa demande d'AMM pour le Dexdor a fait l'objet d'un avis favorable du CHMP le 21 juillet 2011 et a été approuvée par décision de la Commission [Or. 5] du 16 septembre 2011. L'[AMM] a été délivrée par la Commission avec le numéro d'autorisation EU/1/11/718/001-007 selon la procédure centralisée prévue par le règlement n° 726/2004.
- 24 Le 23 octobre 2015, Teva a déposé une demande d'AMM pour le produit Dexmédétomidine « Teva » suivant la procédure décentralisée, avec la République tchèque en tant qu'EMR et, notamment, avec le Danemark en tant qu'État membre concerné. Dans cette demande, le Dexdor était désigné comme médicament de référence en ce qui concerne les données relatives à la sécurité et à l'efficacité du produit, tandis que le Precedex était désigné comme médicament de référence en ce qui concerne la détermination de l'expiration de la période de protection des données, de sorte que celle-ci devait être calculée à partir du 1^{er} mai 2004.
- 25 Au cours de la procédure, les autorités tchèques se sont ralliées à ce calcul de la période de protection des données, dès lors que, selon elles, l'AMM tchèque pour le Precedex était conforme au droit de l'Union et que le Precedex et le Dexdor bénéficiaient, de ce fait, de la même AMM globale au titre de l'article 6, paragraphe 1, point 2, de la directive 2001/83.
- 26 Par lettre du 9 décembre 2015, Orion a présenté des objections au Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée — médicaments à usage humain (ci-après le « CMDh ») quant au droit de se baser sur l'AMM pour le Precedex comme point de départ du calcul de la période de protection des données du Dexdor. Cette période devait, au contraire, être calculée sur la base de l'AMM centralisée du Dexdor à partir du 16 septembre 2011.

- 27 Cette question a été abordée par le CMDh lors d'une réunion du 14 au 16 décembre 2015. Le CMDh a indiqué que le Precedex et le Dexdor devaient être considérés comme faisant partie de la même AMM globale, dès lors que les autorités tchèques avaient indiqué que l'AMM nationale tchèque pour le Precedex était conforme au droit communautaire en vigueur et qu'il pouvait donc être utilisé comme médicament de référence au sens de l'article 10 de la directive 2001/83.
- 28 Outre la demande de Teva, la Lægemiddelstyrelsen a examiné une demande d'AMM pour la dexmédétomidine générique soumise par EVER Valinject GmbH le 31 mars 2016. Cette demande indiquait le Dexdor et le Precedex comme médicaments de référence, comme la demande soumise par Teva. À la différence de la demande de Teva, cette demande indiquait le Danemark comme EMR. [Or. 6]
- 29 En ce qui concerne le calcul de la période de protection des données, le Lægemiddelstyrelsen s'est fondé, pour traiter les deux demandes, sur les données des autorités tchèques. Ainsi, la Lægemiddelstyrelsen a considéré, tant à l'égard de la Dexmédétomidine « EVER Pharma » que de la Dexmédétomidine « Teva », que l'AMM délivrée par la République tchèque pour le Precedex était conforme au droit de l'Union au 1^{er} mai 2004 et que la période de protection des données de Dexdor devait être calculée à partir de l'adhésion à l'Union de la République tchèque, soit le 1^{er} mai 2004.
- 30 Sur ce fondement, la Lægemiddelstyrelsen a délivré, le 1^{er} février 2017, une AMM pour la Dexmédétomidine « Teva » et une AMM pour la Dexmédétomidine « EVER Pharma » le 26 octobre 2017.

2. Les dispositions applicables du droit national et du droit de l'Union

- 31 L'autorisation de mise sur le marché des médicaments est régie par la lægemiddeloven (loi sur les médicaments), telle que codifiée par l'arrêté de consolidation n° 99, du 16 janvier 2016. Cette loi prévoit notamment ce qui suit :

« Article 7. [Paragraphe 1.] Sous réserve des dispositions du paragraphe 2 et des articles 11 et 29 à 32, un médicament ne peut être commercialisé ou délivré au Danemark que si une autorisation de mise sur le marché a été délivrée soit par le Sundhedstyrelsen [agence danoise de la Santé] en vertu de la présente loi, soit par la Commission européenne, conformément aux règles du droit de l'Union établissant des procédures [de l'Union] pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire (AMM [délivrée par l'Union]).

Paragraphe 2. Un médicament ne peut être commercialisé en ligne à des utilisateurs établis dans d'autres États membres de l'Union ou de l'Espace économique européen que s'il bénéficie, outre d'une autorisation de mise sur le marché visée au paragraphe 1, d'une autorisation de mise sur le marché valable dans le pays de destination conformément à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83 ou à l'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE [du

Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO 2001, L 311, p. 1)].

Article 8. [Paragraphe 1.] L'agence de la santé délivre, sur demande, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont le rapport bénéfice-risque du médicament est favorable et que, par ailleurs, il n'existe pas de motif de refus visé aux articles 12 et 13.

Paragraphe 2. Sans préjudice des dispositions de l'article 12, paragraphe 2, lors de la mise en balance du rapport bénéfice-risque d'un médicament, les effets thérapeutiques positifs du médicament sont évalués par rapport aux risques liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité du médicament ainsi qu'aux risques d'effets indésirables sur l'environnement. »

32 Les modalités de traitement des demandes d'AMM de médicaments, etc., figurent dans l'arrêté n° 1239, du 12 décembre 2005, relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, etc. [**Or. 7**]

33 L'article 3 de cet arrêté énumère les exigences relatives au contenu des demandes d'AMM. Il y est notamment indiqué ce qui suit :

« Article 3. Toute demande introduite au titre de l'article 8 de la loi sur les médicaments doit contenir les renseignements et documents suivants :

[...]

Les résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, pharmacologiques et toxicologiques, ainsi que des essais cliniques. »

34 Les articles 9 à 17 de l'arrêté sont relatifs aux médicaments génériques.

Les articles 9 et 10 précisent notamment ceci en ce qui concerne les exigences relatives à la documentation toxicologique, pharmacologique et clinique :

« Médicaments génériques

Article 9. [Paragraphe 1.] Le demandeur n'est pas tenu de fournir la documentation toxicologique, pharmacologique et clinique visée à l'article 3, point 10, s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé au Danemark ou dans un autre État membre de l'Union ou de l'EEE depuis au moins huit ans (procédure abrégée).

Paragraphe 2. Un médicament générique autorisé en application du paragraphe 1 ne peut être mis sur le marché qu'après l'expiration d'une période de dix ans à compter de la date d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence.

Paragraphe 3. Pour les demandes introduites en application du paragraphe 1, le demandeur doit indiquer le nom de l'État membre dans lequel le médicament de référence est ou a été autorisé.

Article 10. On entend par médicament de référence un médicament autorisé au sens des articles 7 de la loi sur les médicaments et 3 du présent arrêté. »

- 35 La loi sur les médicaments et l'arrêté n° 1239 du 12 décembre 2005 transposent la directive 2001/83. L'article 6, paragraphe 1, de la directive 2001/83 dispose :

« 1. 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 aux dispositions du règlement (CE) n° 726/2004, lues en combinaison avec le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique et le règlement (CE) n° 1394/2007.

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. [Or. 8] 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. »

- 36 L'article 8, paragraphe 3, sous i), de ladite directive prévoit que, à la demande d'AMM, doivent être joints les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), précliniques (toxicologiques et pharmacologiques) et cliniques.

- 37 L'article 10 de la même directive dispose :

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

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

[...]

La période de dix ans visée au deuxième alinéa est portée à onze ans au maximum si le titulaire de [l'AMM] 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. [...] »

38 L'article 19, point 1, de la directive 2001/83 prévoit que, pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 8 et des articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater de celle-ci, l'autorité compétente d'un État membre doit vérifier la conformité à ces articles du dossier présenté et examiner si les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies.

39 Selon l'article 26, paragraphe 2, de cette directive, l'AMM est refusée si les renseignements ou les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à ces articles 8 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater.

40 Le règlement n° 726/2004 [omissis] [Or. 9] régit les demandes d'AMM délivrées par l'Union. L'article 12, paragraphe 2, de ce règlement prévoit :

« Le refus d'une autorisation de mise sur le marché par l'Union constitue une interdiction de mettre le médicament concerné sur le marché dans toute l'Union. »

3. Motivation des questions préjudicielles déferées

41 Il ressort des éléments du dossier que, au cours de l'année 2000, l'EMEA a estimé que le Precedex ne remplissait pas les conditions d'autorisation dans l'Union, de sorte que la demande en ce sens a été retirée. Ensuite, il peut être considéré que, en 2002, la République tchèque a homologué le Precedex selon les règles nationales tchèques alors en vigueur et que, à l'époque, la République tchèque n'était pas un État membre.

Selon ce qui est rapporté, cette AMM a été maintenue lors de l'adhésion à l'Union de la République tchèque le 1^{er} mai 2004, sans actualisation ni mise à jour. Il existe donc, à l'évidence, un conflit entre l'appréciation du médicament par l'EMA et par les autorités tchèques.

- 42 Il ressort de l'article 12, paragraphe 2, du règlement n° 796/2004 que le refus d'une AMM par l'Union constitue une interdiction de mettre le médicament concerné sur le marché dans toute l'Union.
- 43 En outre, le document de la Commission intitulé « Avis aux demandeurs – Médicaments à usage humain – Procédures d'autorisation de mise sur le marché », 5^e édition, février 2007 (chapitre 2 – Reconnaissance mutuelle, point 2.3), que la procédure décentralisée ne peut être appliquée aux médicaments ayant fait l'objet d'une demande d'AMM de l'Union en vertu du règlement n° 796/2004 et que le demandeur, par exemple, a retiré sa demande à la suite de l'évaluation par l'EMA des données fournies.
- 44 La juridiction de renvoi demande à se faire préciser si l'article 12, paragraphe 2, du règlement n° 796/2004 a une incidence — et, le cas échéant, laquelle — sur l'utilisation de l'autorisation nationale tchèque du Precedex en tant que médicament de référence et sur la base d'une AMM globale du Dexdor, à la lumière de l'évaluation préalable négative du Precedex par l'EMA.
- 45 En outre, il découlerait de l'arrêt du 18 juin 2009, Generics (UK) (C-527/07, EU:C:2009:379), qu'un médicament autorisé exclusivement par la législation en vigueur dans un État avant son adhésion à l'Union et dont l'autorisation n'a jamais été mise à jour en droit de l'Union après l'adhésion de cet État ne saurait constituer un médicament de référence au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a). **[Or. 10]**
- 46 La juridiction de renvoi s'interroge sur le point de savoir si cela signifie, en soi, que l'autorisation nationale tchèque du Precedex ne lui permet pas d'être un médicament de référence au sens de la directive 2001/83, alors que cette autorisation n'a jamais été mise à jour avec, notamment, les données et les évaluations figurant dans la partie fermée du DPSA dans le cadre ou après l'adhésion de la République tchèque à l'Union.
- 47 Enfin, la juridiction de renvoi s'interroge sur l'existence éventuelle de limites — et, le cas échéant, lesquelles — des pouvoirs d'une autorité nationale compétente pour vérifier si une AMM d'un médicament délivrée dans un autre État membre, avant son adhésion à l'Union, permet de l'utiliser comme médicament de référence dans le cadre de la procédure abrégée prévue à l'article 10 de la directive 2001/83.
- 48 À cet égard, la juridiction de renvoi relève qu'il résulte de l'article 19, point 1, de la directive 2001/83 que, lors de l'examen d'une demande présentée en vertu de l'article 10 de cette directive, l'autorité compétente d'un État membre doit vérifier si les conditions de délivrance de l'AMM sont remplies. Selon l'article 26, paragraphe 2, de cette directive, l'AMM doit être refusée si les renseignements et les documents présentés à l'appui de cette demande ne sont pas conformes audit article 10.

- 49 Il découle de l'arrêt du 14 mars 2018, *Astellas Pharma* (C-557/16, EU:C:2018:18, point 29), que l'expiration de la période de protection des données du médicament de référence est une condition préalable à l'octroi d'une AMM d'un médicament générique et que, dans le cadre de la procédure décentralisée d'AMM, le respect de cette condition doit être vérifié par tous les États membres participant à celle-ci. Il incombe, dès lors, à ces États, dès la présentation de la demande, et en tout cas avant la constatation de l'accord général, de s'opposer à cette demande si cette condition préalable n'est pas remplie.
- 50 Il semble également résulter de l'arrêt du 18 juin 2009, *Generics (UK)* (C-527/07, EU:C:2009:379), précité, que les autorités de santé du Royaume-Uni étaient habilitées à refuser l'utilisation de l'AMM autrichienne comme médicament de référence.
- 51 Par ailleurs, il ressort de l'arrêt du 14 mars 2018, *Astellas Pharma* (C-557/16, EU:C:2018:181, points 39 à 40), précité, que le titulaire d'une AMM d'un médicament utilisé comme médicament de référence pour un médicament générique, selon une procédure au titre de l'article 10 de la directive 2001/83, dispose d'un droit à une protection juridictionnelle effective, mais que cela n'implique pas que le titulaire de l'AMM doive pouvoir contester, devant la même juridiction nationale, la validité d'une AMM délivrée dans un autre État membre. **[Or. 11]**
- 52 Dans cette perspective, la juridiction de renvoi se demande si le point 40 de l'arrêt du 14 mars 2018, *Astellas Pharma* (C-557/16, EU:C:2018:181), précité, doit être compris en ce sens que, dans des circonstances telles que celles de l'affaire au principal, l'autorité nationale compétente est empêchée de refuser l'utilisation d'une AMM nationale provenant d'un autre État membre en tant que médicament de référence, lorsque cette AMM a été délivrée avant l'adhésion à l'Union de cet État membre.

4. Sur les questions préjudicielles

- 53 Au vu des considérations qui précèdent, la Cour de justice de l'Union européenne es saisie des questions préjudicielles suivantes :

1°) À la lumière de l'article 12, paragraphe 2, du règlement n° 726/2004 (ex-article 12, paragraphe 2, du règlement n° 2309/1993) et du point 2.3 du chapitre 2 du document de la Commission européenne intitulé « Avis aux demandeurs [Médicaments à usage humain – Procédures d'autorisation de mise sur le marché] », un médicament tel que le *Precedex* dont il est question en l'espèce, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché d'un État membre conformément à ses règles nationales avant son adhésion à l'Union européenne, mais après que ledit médicament ait fait l'objet d'une évaluation négative par le comité des spécialités pharmaceutiques en application du règlement n° 2309/1993 sur la base du même dossier clinique, peut-il, dans une situation où l'autorisation nationale de mise sur le marché n'a pas été mise à jour avec une nouvelle

documentation clinique ou un rapport d'experts après l'adhésion à l'Union de cet État membre, constituer un médicament de référence, au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83, et servir de base à une autorisation de mise sur le marché globale en application de l'article 6, paragraphe 1, de ladite directive ?

2°) Un médicament tel que le Precedex dont il est question en l'espèce, autorisé dans un État membre selon ses règles nationales antérieures à son adhésion à l'Union sans que l'autorité compétente de cet État membre n'ait eu accès à la partie fermée du dossier permanent de la substance active dans le cadre de la procédure dite « European Drug Master File » (devenue Active Substance Master File), dans une situation où l'autorisation nationale de mise sur le marché n'a pas été mise à jour avec les données de la partie fermée du dossier permanent de la substance active, peut-il être considéré comme un médicament de référence, au sens de l'article 10, paragraphe 2, sous a), de la directive 2001/83, et servir de base à une autorisation de mise sur le marché globale en application de l'article 6, paragraphe 1, de ladite directive ?

3°) Le fait que cette autorisation nationale de mise sur le marché ne puisse servir de base à la reconnaissance mutuelle au sens de l'article 28 de la directive 2001/83 a-t-il une incidence sur la réponse aux questions n^{os} 1 ou 2 ?

4°) L'autorité nationale compétente d'un État membre de référence ou d'un État membre concerné, dans le cadre d'une procédure décentralisée au titre de l'article 28 de la directive 2001/83 pour un médicament générique, a-t-elle le droit ou l'obligation de **[Or. 12]** refuser l'utilisation d'un médicament comme médicament de référence si le médicament en question a été autorisé dans un autre État membre avant son adhésion à l'Union dans les circonstances décrites dans les questions n^o 1 et/ou n^o 2 ?

5°) Aux fins de la réponse à la question n^o 4, le fait que l'autorité nationale compétente d'un État membre de référence ou d'un État membre concerné ait disposé d'informations selon lesquelles le médicament en question avait fait l'objet d'une évaluation négative du comité des spécialités pharmaceutiques au titre du règlement n^o 2309/1993 avant l'adhésion à l'Union de cet État membre a-t-il une incidence ?

[Omissis]