

CONCLUSIONS

M. Luc DEREPAS, rapporteur public

La ciclosporine est une molécule qui a pour effet d'atténuer les défenses immunitaires de l'organisme. Elle est notamment utilisée pour prévenir les phénomènes de rejet après une greffe d'organe et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. La ciclosporine est commercialisée en France depuis 1995 par la société Novartis sous le nom de Neoral.

La société International Drug Licensing (IDL) a souhaité commercialiser en France un générique du Neoral sous le nom « Ciclosporine IDL ». Elle a déposé une demande en ce sens auprès de l'AFSSAPS le 29 avril 2005 selon la procédure dite abrégée définie à l'art. R. 5121-29 du code de la santé publique. Dans sa rédaction alors applicable, le CSP prévoyait que le directeur général de l'AFSSAPS se prononçait dans un délai de 120 jours pouvant être prolongé une fois de 90 jours (art. R. 5121-35), et qu'il prenait sa décision après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché (art. R. 5121-50).

La demande présentée par IDL a connu les étapes suivantes. Le délai de 120 jours prévu par l'art. R. 5121-35 n'a pas été prorogé et il s'est écoulé sans que l'AFSSAPS ait pris une quelconque décision. Puis le 24 novembre 2005, après l'expiration de ce délai, l'AFSSAPS a accusé réception de la demande de IDL. Le 8 mars 2006, elle a transmis à la société un projet de décision de rejet en lui demandant de présenter ses observations. La société a fourni à l'AFSSAPS plusieurs études complémentaires sur la base desquelles l'instruction du dossier s'est poursuivie. Par une décision datée du 26 mars 2008, l'AFSSAPS a expressément rejeté la demande de la société. Celle-ci a formé un recours gracieux qui a été implicitement rejeté le 22 juillet 2008.

La société IDL conteste trois décisions :

- la décision implicite de rejet qu'elle estime née à l'issue du délai de 120 jours prévu par l'art. R. 5121-35,
- la décision expresse de rejet du 26 mars 2008,
- le rejet implicite du recours gracieux formé contre cette dernière décision.

La première question que pose le dossier est celle de savoir si le silence gardé par l'AFSSAPS pendant la période initiale de 120 jours a fait naître une décision implicite de rejet.

Rappelons tout d'abord qu'à défaut de mention par les textes d'un délai particulier, la règle applicable est celle, mentionnée à l'art. 21 de la loi du 12 avril 2000, selon laquelle le silence gardé par l'administration pendant deux mois sur une demande fait naître une décision implicite de rejet. Des textes particuliers (loi ou, en vertu de l'art. 22, décrets en Conseil d'Etat) peuvent instituer des délais de naissance des décisions implicites différents. Mais qu'en est-il lorsque, comme ici, un décret en Conseil d'Etat institue un délai d'instruction des demandes, sans préciser que le silence gardé à son issue fait naître un rejet implicite ?

La jurisprudence offre dans une telle situation trois possibilités.

La première est de considérer que le délai est prescrit à peine de nullité, autrement dit que l'autorité administrative est tenue de prendre sa décision dans le délai ainsi fixé. Il en résulte deux conséquences : une fois ce délai expiré, l'autorité administrative est dessaisie, et si elle prend ultérieurement une décision, cette décision est illégale (ex. 29 avril 1981, Sté des carrières de Saint-Nabor, n° 12800, p. 199) ; seconde conséquence : dans le cas où il y a eu demande préalable, l'expiration d'un délai prescrit à peine de nullité fait naître une décision implicite de rejet : 17 décembre 1990, min. de l'agriculture c/ Houillères de Bassin du Centre et du Midi, n° 89954, au Recueil ; 2 avril 1993, ville de Paris c/ Syndicat des services publics parisiens CFDT, n° 97090, p. 92.

Si l'on considère que le délai d'instruction fixé par un texte n'est pas prescrit à peine de nullité, il faut alors le considérer comme un délai indicatif, ce qui conduit à examiner comment ce délai doit être combiné avec le délai de naissance des décisions tacites. Lorsque le délai indicatif pour statuer ainsi prévu est inférieur au délai de naissance d'une décision implicite de rejet, la jurisprudence est dans le sens que l'expiration de ce délai d'instruction plus court ne dessaisit pas l'administration et qu'une décision implicite de refus naît à l'issue du second délai : ex. S., 7 juin 1957, ministre de l'intérieur c. Sieur Lautié, p. 385 ; 23 avril 1980, ministre de l'environnement et du cadre de vie c/ D..., 15436, p. 191. Mais qu'en est-il lorsque, comme dans la présente affaire, le délai donné pour statuer est supérieur au délai de droit commun de naissance d'une décision implicite de rejet ? La jurisprudence est peu fournie sur une telle hypothèse, mais la solution nous paraît dictée par la simple logique : si un texte a donné un certain délai à une autorité pour statuer sur une demande, il serait incohérent de considérer qu'une décision pourrait naître avant que ce délai soit expiré ; aussi, si un délai d'instruction indicatif est plus long que le délai de droit commun de naissance des décisions tacites, on doit conclure que c'est l'expiration de ce délai plus long qui fait naître une telle décision ; on trouve un précédent fiché suivant très explicitement ce raisonnement : 25 mai 1994, SARL Fimageco, n° 137378, au Recueil. Ce qui veut dire qu'il peut être implicitement dérogé à la règle fixée à l'art. 21 de la loi du 12 avril 2000 par la fixation d'un délai d'instruction supérieur au délai de deux mois fixé par cet article.

Il est enfin une troisième série de solutions, fondées sur l'idée que dans certains régimes particuliers, la naissance d'une décision implicite de rejet est en elle-même exclue, que ce soit à l'issue du délai d'instruction spécifique ou du délai de droit commun de naissance des décisions tacites. Cette situation se présente en particulier lorsque les textes attribuent des droits au demandeur pendant la période d'instruction de son affaire et qu'ils prévoient que ces droits sont maintenus jusqu'à ce qu'une décision ait été prise ; vous déduisez de telles constructions que seule une décision expresse est susceptible d'être prise par l'administration : S., 15 février 1974, Soc. Civ. Agricoles de Crespelle, p. 109 (fiché en sol. impl.) ; S., 9 juin 1995, Tchijaooff, p. 233 (et qui revient pour le régime en cause,

l'ouverture des établissements classés, sur la décision Sté des carrières de Saint-Nabor précitée).

Laquelle de ces trois solutions appliquer au cas des demandes d'AMM de médicaments ? La troisième solution doit être écartée car les textes applicables ne confèrent aucun droit au demandeur pendant la période d'instruction de sa demande ; il n'y a donc aucun motif conduisant à considérer que la naissance d'une décision implicite de rejet devrait être exclue par principe. Reste le choix entre les deux premières solutions : délai d'instruction impératif à peine de nullité, ou seulement indicatif.

Les cas dans lesquels un délai administratif est regardé comme prescrit à peine de nullité sont exceptionnels, et hors les cas où cette précision est apportée expressément par un texte, ces situations tendent à disparaître de votre jurisprudence. Il faut soit des considérations dirimantes conduisant à considérer que le retard est en lui-même illégal, soit un texte exprès pour estimer que l'on est dans ce cas. Dans la présente affaire, de telles considérations sont absentes : l'art. R. 5121-35 n'indique pas que le délai de 120 jours, éventuellement rallongé de 90 jours, est imparti à peine de nullité ; certes, l'exigence d'un tel délai résulte de l'art. 17 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire des médicaments, qui dispose que « les Etats membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la durée de la procédure ... n'excède pas un délai maximal de 210 jours après la présentation d'une demande valide » ; mais contrairement aux apparences, faire du délai de 120 ou 210 jours un délai prescrit à peine de nullité ne serait pas la solution permettant au mieux de satisfaire l'objectif défini par la directive : dans ce cas en effet, toute décision intervenue hors délai devrait être annulée au motif qu'elle aurait dû intervenir plus tôt, ce qui aura pour seul effet de ressaisir l'administration de la demande initiale, et de l'amener à prendre une nouvelle décision plus tardive encore que la précédente... Au contraire, la solution tendant à faire du délai un délai d'instruction indicatif ne fait pas obstacle à la prise d'une décision expresse après l'expiration du délai, ce qui est finalement préférable au regard de l'objectif fixé par la directive.

Nous vous invitons donc à considérer que le délai de 120 jours fixé par le décret a un caractère indicatif, ce qui, ce délai étant supérieur au délai de droit commun de naissance d'une décision implicite de deux mois, induit qu'il doit être substitué à ce dernier. L'expiration du délai de 120 jours, ou de 210 jours si l'administration l'a prorogé, a donc pour effet de faire naître une décision implicite de rejet de la demande d'AMM. Une telle décision est donc née dans la présente affaire 120 jours après la présentation de la demande, soit le 27 août 2005.

Se pose alors la seconde question de procédure que contient cette affaire : comment appréhender au plan contentieux la situation dans laquelle une décision implicite a été suivie d'une décision expresse de même sens ? Faut-il examiner la légalité de chaque décision séparément, ou faire masse pour statuer sur une décision unique ? La question n'est pas sans incidence lorsque comme ici la décision à prendre doit être précédée d'une consultation : dans un tel cas, en effet, la première décision implicite de rejet qui résulte de l'inaction de l'administration a par définition été prise sans consultation et elle est pour ce motif, sans coup férir, illégale : ex. 9 avril 1975, Sieur L..., n° 93126, aux tables ; 15 décembre 1976, Dame M..., n° 98237, aux tables.

Votre jurisprudence semble toutefois fermer actuellement la possibilité de censurer une telle illégalité.

Le raisonnement n'est pas le même selon que le recours contre la première décision est tardif ou qu'il a été présenté dans les délais.

Si le requérant est forclos à contester la première décision implicite¹, il est de jurisprudence constante que la seconde décision expresse de rejet a alors un caractère confirmatif de la première et qu'elle n'est pas susceptible de rouvrir le délai de recours contentieux : ex. ex. 13 juillet 1968, T..., n° 71707, aux tables ; 21 juillet 1970, L..., n° 75671, au Recueil ; 12 mars 1975, Sieur I..., n° 96750, aux tables. Il est seulement dérogé à ce raisonnement dans le cas, prévu par l'art. R. 421-2 du CJA, où la décision expresse est intervenue à l'intérieur du délai de recours contre la décision tacite, auquel cas le délai de recours contre la seconde décision vaut également à l'égard de la première.

Lorsque la décision implicite initiale n'est pas définitive, et que la seconde est contestée dans les délais, la solution la plus rigoureuse consisterait à statuer sur chacune de ces décisions. Mais la jurisprudence est plus pragmatique et plus expédiente : elle considère que dans un tel cas, la seconde décision « se substitue » à la première et reste seule en litige devant le juge : voir p. ex. 26 juin 1968, Mme M..., n° 71562, au Recueil ; 19 mars 1980, ministre de la santé c/ Union départementale des sociétés mutualistes de la Gironde, n° 10414, aux tables sous une autre rubrique ; plus récemment : 2/7, 26 septembre 2007, Mme L..., n° 290059 ; 7/2, 30 janvier 2008, M. V..., n° 279412.

Cette solution nous paraît tout à fait justifiée, y compris dans le cas où la première décision implicite est illégale parce qu'elle n'a, par définition, pas été précédée des procédures exigées par les textes. De deux choses l'une en effet. Soit les moyens de légalité externe dirigés contre cette première décision sont les seuls à être fondés, auquel cas l'annulation de cette décision sera purement platonique car la seconde subsistera. Soit la seconde décision est aussi illégale, et dans ce cas son annulation permettra de faire place nette et de re-saisir l'administration, sans qu'il soit utile de s'attacher au sort de la première décision.

La seule situation où il serait utile de mettre à jour l'illégalité de la première décision implicite est le cas où le demandeur présente un recours indemnitaire fondé sur l'illégalité fautive des décisions de rejet ; dans le cas où le préjudice allégué serait un préjudice continu portant sur la période où le refus illégal a produit des effets, la période de responsabilité, si elle est avérée, devra remonter à la première décision de refus, donc à la décision implicite dont il sera nécessaire de constater l'illégalité. Mais il nous semble que le raisonnement expédient d'excès de pouvoir que nous avons résumé précédemment ne ferait pas obstacle, le cas échéant, à la computation exacte de la période de responsabilité en cas de recours indemnitaire connexe ou distinct.

¹ Ce cas se présente à dire vrai assez rarement depuis l'intervention du décret du 28 novembre 1983, dont la loi du 12 avril 2000 a pris le relais, car il résulte de ces textes que le délai de recours contre une décision implicite de rejet ne commence à courir que si l'administration a indiqué, dans l'accusé de réception de la demande, quel était le délai de naissance d'une décision implicite de rejet et les délais et voies de recours contre cette décision. Précautions qui sont peu usitées des administrations.

Nous vous proposons de rester dans la ligne de la jurisprudence passée et de considérer dans la présente affaire que, la première décision n'étant pas devenue définitive, la décision de rejet expresse ultérieure s'est substituée à elle et est seule en litige devant vous. Nous préférons ce terme de substitution, à celui, utilisé dans la défense de l'AFSSAPS, de retrait, qui obligerait à s'interroger sur le respect des règles du retrait des actes administratifs...

Nous pouvons en venir maintenant, plus rapidement, à la réponse à apporter aux moyens de la requête.

La requête soulève trois moyens dirigés spécifiquement contre la décision implicite de rejet initiale – défaut de motivation, non-respect de la procédure consultative, défaut de procédure contradictoire – mais ces moyens doivent être écartés comme inopérants dès lors que la décision expresse ultérieure s'est substituée à cette première décision implicite.

Il est ensuite soutenu, à propos cette fois-ci de la seconde décision, que la commission d'AMM aurait délibéré sur la demande de la société IDL dans des conditions irrégulières, au motif que l'expert qui présidait cette commission avait perçu en 2007 une rémunération de la société Novartis, productrice du médicament princeps, pour des « conseils en méthodologie ». Il est certes étonnant de constater que cet expert a déclaré avoir perçu pour divers travaux en 2006 et 2007 des rémunérations provenant d'au moins sept des principaux laboratoires pharmaceutiques internationaux. Un tel « palmarès » crée un fort doute sur l'indépendance dudit expert, comme sur celle d'autres personnes mentionnées dans le même document, à l'égard des laboratoires en question. Mais un tel doute objectif ne suffit pas, et il faut des éléments plus précis relatifs à la délibération en question pour déterminer si cette personne a pu influencer le choix de l'instance à laquelle elle appartient en vue de favoriser des intérêts particuliers. Or en l'espèce, il est affirmé par l'AFSSAPS, et non contredit par la requérante, que la commission d'AMM se serait bornée lors de la séance en cause à endosser sans débat et à l'unanimité les propositions d'avis élaborées par un de ses groupes de travail. Dans ces conditions, on ne peut considérer que le moyen tiré de l'irrégularité de la consultation est fondé au vu du dossier.

Le moyen suivant porte sur les motifs qui justifient la décision expresse de rejet. L'art. R. 5121-25 du CSP permet de recourir dans le cas des génériques à la procédure abrégée d'AMM, qui dispense le demandeur de fournir des résultats d'études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques s'il peut démontrer que son produit est « essentiellement similaire » à un produit déjà sur le marché depuis au moins dix ans. En vertu de l'art. R. 5121-32, le caractère « essentiellement similaire » résulte notamment de l'identité de principe actif et de la bioéquivalence entre les deux médicaments, c'est-à-dire de l'équivalence de vitesse et d'intensité d'absorption du principe actif dans l'organisme (autrement appelée biodisponibilité). Or l'AFSSAPS a constaté que les études produites par IDL ne permettaient pas à conclure à une équivalence suffisante de vitesse et d'intensité d'absorption dans l'organisme entre Noreal et le générique d'IDL, que ce soit chez les patients à jeun ou en présence de nourriture. En particulier, l'AFSSAPS notait que les valeurs de concentration plasmatique après absorption connaissaient dans le cas du générique d'IDL un écart 84 à 112% à jeun et de 109 à 138% avec nourriture, alors que l'intervalle de confiance fixé pour la ciclosporine pour des raisons de sécurité des patients, et que respectait Noreal, était de 90 à 112%. La société IDL conteste le fait que l'écart de confiance, fixé habituellement entre 80 et 125%, ait été réduit pour la ciclosporine aux valeurs que nous venons d'indiquer, mais

l'AFSSAPS affirme de façon convaincante que ceci est justifié par le fait qu'une très faible différence de dosage aurait pour effet de rendre ce médicament dangereux. Au total, les éléments invoqués ne permettent pas de conclure que l'AFSSAPS aurait commis sur ce point une erreur manifeste d'appréciation.

Il est soutenu ensuite qu'en diminuant en fin d'instruction l'intervalle de confiance servant à analyser la bioéquivalence, après avoir laissé sans mot dire IDL présenter ses études fondées sur une marge de 80 à 125%, l'AFSSAPS aurait méconnu le principe de confiance légitime. Ce moyen peut être utilement invoqué dès lors que l'on est dans une matière régie par le droit communautaire (ex. 9 mai 2001, Sté personnelle des transports Freymuth, n° 210944, aux tables). Mais un tel moyen n'est fondé que si l'administration a fait naître des espérances légitimes dont elle aurait in fine privé la société IDL. Or en informant cette société dès 2006, soit deux ans avant la décision litigieuse, de ce que la marge de confiance d'appréciation de la biodisponibilité serait réduite dans le cas de la ciclosporine, l'AFSSAPS n'a nullement fait naître une telle espérance.

Aucun des moyens opérants ne nous paraît donc fondé et par l'ensemble de ces motifs, nous concluons au rejet de la requête.