

URTEIL DES GERICHTS (Zweite erweiterte Kammer)

26. November 2002 *

In den verbundenen Rechtssachen T-74/00, T-76/00, T-83/00 bis T-85/00, T-132/00, T-137/00 und T-141/00

Artegodan GmbH mit Sitz in Lüchow (Deutschland), Prozessbevollmächtigter:
Rechtsanwalt U. Doepner, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-74/00,

Bruno Farmaceutici SpA mit Sitz in Rom (Italien),

Essential Nutrition Ltd mit Sitz in Brough (Vereinigtes Königreich),

Hoechst Marion Roussel Ltd mit Sitz in Denham (Vereinigtes Königreich),

Hoechst Marion Roussel SA mit Sitz in Brüssel (Belgien),

Marion Merrell SA mit Sitz in Puteaux (Frankreich),

Marion Merrell SA mit Sitz in Barcelona (Spanien),

* Verfahrenssprachen: Deutsch, Englisch und Französisch.

Sanova Pharma GmbH mit Sitz in Wien (Österreich),

Temmler Pharma GmbH & Co. KG mit Sitz in Marburg (Deutschland),

Prozessbevollmächtigte: Rechtsanwälte B. Sträter und M. Ambrosius,
Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerinnen in der Rechtssache T-76/00,

Schuck GmbH mit Sitz in Schwaig (Deutschland), Prozessbevollmächtigte:
Rechtsanwälte B. Sträter und M. Ambrosius, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-83/00,

Laboratórios Roussel L^{da} mit Sitz in Mem Martins (Portugal), Prozessbevollmächtigte: Rechtsanwälte B. Sträter und M. Ambrosius, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in den Rechtssachen T-84/00 und T-85/00,

Laboratoires Roussel Diamant SARL mit Sitz in Puteaux (Frankreich), Prozessbevollmächtigte: Rechtsanwälte B. Sträter und M. Ambrosius, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-84/00,

Roussel Iberica SA mit Sitz in Barcelona (Spanien), Prozessbevollmächtigte: Rechtsanwälte B. Sträter und M. Ambrosius, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-85/00,

Gerot Pharmazeutika GmbH mit Sitz in Wien (Österreich), Prozessbevollmächtigter: Rechtsanwalt K. Grigkar, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-132/00,

Cambridge Healthcare Supplies Ltd mit Sitz in Norfolk (Vereinigtes Königreich), Prozessbevollmächtigte: Barristers D. Vaughan und K. Bacon und Solicitor S. Davis, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-137/00,

Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA mit Sitz in Brüssel, Prozessbevollmächtigte: Rechtsanwälte L. Defalque und X. Leurquin, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin in der Rechtssache T-141/00,

gegen

Kommission der Europäischen Gemeinschaften, vertreten durch H. Støvlbæk und R. Wainwright als Bevollmächtigte im Beistand von Rechtsanwalt B. Wägenbaur, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Beklagte,

wegen Nichtigerklärung, in den Rechtssachen T-74/00, T-76/00 und T-141/00, der Entscheidung der Kommission vom 9. März 2000 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff „Amfepramon“ enthalten (K[2000] 453), in den Rechtssachen T-83/00 bis T-85/00, der Entscheidung der Kommission vom 9. März 2000 über die Rücknahme der Zulassung u. a. von Humanarzneimitteln, die die Stoffe „Norpseudoephedrin“, „Clobenzorex“ und „Fenproporex“ enthalten (K[2000] 608), und, in den Rechtssachen T-132/00 und T-137/00, der Entscheidung der Kommission vom 9. März 2000 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff „Phentermin“ enthalten (K[2000] 452),

erlässt

DAS GERICHT ERSTER INSTANZ
DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN (Zweite erweiterte Kammer)

unter Mitwirkung des Präsidenten R. M. Moura Ramos sowie der Richterinnen V. Tiili und der Richter J. Pirrung, P. Mengozzi und A. W. H. Meij,

Kanzler: D. Christensen, Verwaltungsrätin

aufgrund des schriftlichen Verfahrens und auf die mündliche Verhandlung vom 7. und 8. Mai 2002,

folgendes

Urteil

Rechtlicher Rahmen

Richtlinie 65/65/EWG

- 1 Am 26. Januar 1965 erließ der Rat die Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 1965, Nr. 22, S. 369). Sie wurde mehrfach geändert, u. a. durch die Richtlinien 83/570/EWG des Rates vom 26. Oktober 1983 (ABl. L 332, S. 1) und 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. L 214, S. 22) (im Folgenden in der

geänderten Fassung; Richtlinie 65/65). Gemäß dem in Artikel 3 dieser Richtlinie aufgestellten Grundsatz darf ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Richtlinie erteilt hat oder wenn eine solche Genehmigung nach der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. L 214, S. 1) erteilt wurde.

- 2 Artikel 4 der Richtlinie 65/65 sieht u. a. vor, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu beantragen ist. Nach Artikel 5 wird die Genehmigung versagt, wenn sich ergibt, entweder dass die Arzneyspezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder dass ihre therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder dass die Arzneyspezialität nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist, oder wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen des Artikels 4 entsprechen. Nach Artikel 4b der Richtlinie 65/65 teilt bei der Genehmigung gemäß Artikel 3 die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person mit, dass sie die in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 9 genannte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, deren Inhalt in Artikel 4a festgelegt ist, genehmigt.

- 3 Nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 ist die Genehmigung fünf Jahre gültig und kann nach einer von der zuständigen Behörde vorzunehmenden Prüfung der Unterlagen, die insbesondere eine Übersicht über den Stand der Angaben zur Pharmakovigilanz und die übrigen für die Arzneimittelüberwachung maßgebenden Informationen enthalten, für jeweils fünf Jahre verlängert werden.

- 4 Artikel 11 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 sieht Folgendes vor:

„Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels aus oder widerrufen sie, wenn sich herausstellt, entweder dass das Arzneimittel [bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch] schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist. Die therapeutische Wirksamkeit fehlt, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.“

- 5 Nach Artikel 21 der Richtlinie 65/65 darf die Genehmigung für das Inverkehrbringen nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen versagt, ausgesetzt oder widerrufen werden.

Richtlinie 75/318/EWG

- 6 Die Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln (ABl. L 147, S. 1), die mehrfach geändert wurde, u. a. durch die Richtlinien 83/570 und 93/39 (im Folgenden in der geänderten Fassung: Richtlinie 75/318), enthält gemeinsame Regeln für die Durchführung der in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65 vorgesehenen Versuche und legt die Angaben fest, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummern 3, 4, 6 und 7 dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels beizufügen sind.

- 7 Die siebte und die achte Begründungserwägung dieser Richtlinie lauten:

„Die Begriffe ‚Schädlichkeit‘ und ‚therapeutische Wirksamkeit‘ in Artikel 5 der Richtlinie 65/65/EWG können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass die therapeutische Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potentiellen Risiken. Der Antrag muss abgelehnt werden, wenn diese Voraussetzung nicht gegeben ist.

Da die Beurteilung der Schädlichkeit und der therapeutischen Wirksamkeit sich auf Grund neuer Erkenntnisse ändern kann, sollten die Vorschriften und Nachweise in regelmäßigen Zeitabständen dem wissenschaftlichen Fortschritt angepasst werden.“

Richtlinie 75/319/EWG

- 8 Die Zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 147, S. 13) die mehrfach geändert wurde, u. a. durch die Richtlinien 83/570 und 93/39 (im Folgenden in der geänderten Fassung: Richtlinie 75/319), führt in Kapitel III (Artikel 8 bis 15c) ein mit Schiedsverfahren der Gemeinschaft verbundenes Verfahren für die gegenseitige Anerkennung der nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen ein (Artikel 9).

- 9 Diese Richtlinie sieht ausdrücklich vor, dass gemäß dem Verfahren des Artikels 13 der Ausschuss für Arzneispezialitäten (im Folgenden: Ausschuss) der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln befasst wird, wenn ein Mitgliedstaat im Rahmen des in Artikel 9 geschaffenen Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung der Auffassung ist, dass Anlass zu der Annahme besteht, dass die Genehmigung eines Arzneimittels eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen kann, und die Mitgliedstaaten innerhalb der vorgeschriebenen Frist keine Einigung erzielen (Artikel 10 der Richtlinie), im Fall abweichender Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Erteilung, Aussetzung oder Rücknahme nationaler Genehmigungen (Artikel 11) und in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse (Artikel 12). Außerdem unterwirft sie die Änderung, Aussetzung oder Rücknahme der nach den Bestimmungen ihres Kapitels III erteilten Genehmigungen ausdrücklich den Verfahren der Artikel 13 und 14 (Artikel 15 und 15a). Schließlich sieht Artikel 15b die entsprechende Anwendung der Artikel 15 und 15a bei Arzneimitteln vor, die von den Mitgliedstaaten aufgrund eines Gutachtens des Ausschusses gemäß Artikel 4 der Richtlinie 87/22/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie (ABl. L 15, S. 38), vor dem 1. Januar 1995 genehmigt worden sind. Die Verfahren der Artikel 12 und 15a der Richtlinie 75/319 sind im vorliegenden Fall von besonderem Interesse.
- 10 Artikel 12 der Richtlinie 75/319 lautet:

„Die Mitgliedstaaten oder die Kommission oder der Antragsteller bzw. der Inhaber einer Genehmigung können in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuss mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 13 befassen, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung bzw. über jede andere Änderung der Bedingungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen entscheiden, die für erforderlich gehalten wird, insbesondere zur Berücksichtigung der [im Rahmen des Systems der Pharmakovigilanz] gemäß Kapitel Va gesammelten Informationen.

Der betreffende Mitgliedstaat oder die Kommission geben die Frage, mit der der Ausschuss befasst werden soll, deutlich an und unterrichten die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person.

Die Mitgliedstaaten und die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person übermitteln dem Ausschuss alle verfügbaren Informationen im Hinblick auf die betreffende Angelegenheit.“

11 Artikel 15a der Richtlinie 75/319 lautet:

„(1) Ist ein Mitgliedstaat der Ansicht, dass die Änderung der Bedingungen für eine Genehmigung, die gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilt worden ist, oder deren Aussetzung oder Rücknahme für den Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist, so verweist der betreffende Mitgliedstaat diese Angelegenheit unverzüglich zur Anwendung der Verfahren gemäß den Artikeln 13 und 14 an den Ausschuss.

(2) Ist eine Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit dringend erforderlich, so kann der Mitgliedstaat unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 12 in Ausnahmefällen bis zu einer endgültigen Entscheidung das Inverkehrbringen und die Anwendung des betreffenden Arzneimittels in seinem Hoheitsgebiet aussetzen. Er hat die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag über die Gründe dieser Maßnahme zu unterrichten.“

12 Artikel 13 der Richtlinie 75/319 regelt das Verfahren vor dem Ausschuss, der ein begründetes Gutachten abgibt. Nach Artikel 13 Absatz 5 muss die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln das endgültige Gutachten des

Ausschusses den Mitgliedstaaten, der Kommission und der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person zusammen mit einem Bericht übermitteln, der die Beurteilung des Arzneimittels enthält und die Gründe für seine Schlussfolgerungen angibt. Artikel 14 der Richtlinie regelt das gemeinschaftliche Entscheidungsverfahren. Nach Absatz 1 Unterabsatz 1 erstellt die Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens des Ausschusses unter Berücksichtigung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften einen Entwurf der Entscheidung über den Antrag. Absatz 1 Unterabsatz 3 lautet: „Entspricht der Entscheidungsentwurf ausnahmsweise nicht dem Gutachten der Agentur, so hat die Kommission auch eine eingehende Begründung der Abweichung beizufügen.“ Die endgültige Entscheidung wird gemäß dem Regelungsverfahren der Artikel 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse (ABl. L 184, S. 23) erlassen. In diesem Verfahren wird die Kommission von dem durch Artikel 2b der Richtlinie 75/318 eingesetzten Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel unterstützt.

Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel

- 13 Alle für Humanarzneimittel geltenden Richtlinien, die das „dezentralisierte Gemeinschaftsverfahren“ regeln, insbesondere die Richtlinien 65/65, 75/318 und 75/319, waren Gegenstand einer Kodifizierung durch die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311, S. 67, im Folgenden: Kodex). Auch wenn der Kodex zum Zeitpunkt des Erlasses der angefochtenen Entscheidungen noch nicht in Kraft war, ist er gegebenenfalls zu berücksichtigen. Da der Kodex die Bestimmungen der Richtlinien 65/65 und 75/319 in einem strukturierteren Rahmen unverändert wiedergibt, fügt sich die systematische Analyse der Bestimmungen von Kapitel III der letztgenannten Richtlinie in die Systematik des Kodexes ein.

Sachverhalt

- 14 Die Klägerinnen sind Inhaber von — ursprünglich von den zuständigen nationalen Behörden erteilten — Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die „amphetaminartige“ Anorektika enthalten. Diese Appetitzügler mit zentraler Wirkung — d. h. mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem — beschleunigen das Sättigungsgefühl und werden in bestimmten Mitgliedstaaten seit vielen Jahren im Rahmen der Behandlung von Fettleibigkeit eingesetzt.
- 15 Die Klägerinnen in den Rechtssachen T-74/00, T-76/00 und T-141/00 sind Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Amfepramon enthalten. Die Klägerinnen in den Rechtssachen T-83/00, T-84/00 und T-85/00 verfügen über Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Norpseudoephedrin, Clobenzorex oder Fenproporex enthalten. Die Klägerinnen in den Rechtssachen T-132/00 und T-137/00 sind Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Phentermin enthalten.
- 16 Am 9. März 2000 erließ die Kommission auf der Grundlage von Artikel 15a der Richtlinie 75/319 drei Entscheidungen (im Folgenden: angefochtene Entscheidungen) über die Rücknahme der Zulassungen von Humanarzneimitteln, die die Stoffe „Phentermin“ (Entscheidung K[2000] 452), „Amfepramon“ (Entscheidung K[2000] 453) bzw. „Clobenzorex“, „Fenbutrazat“, „Fenproporex“, „Mazindol“, „Mefenorex“, „Norpseudoephedrin“, „Phenmetrazin“, „Phendimetrazin“ oder „Propylhexedrin“ (Entscheidung K[2000] 608) enthalten. In Artikel 1 des verfügenden Teils dieser Entscheidungen gibt die Kommission den Mitgliedstaaten auf, „die gemäß Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 65/65/EWG erteilten einzelstaatlichen Zulassungen für die in Anhang I [der betreffenden Entscheidung] aufgelisteten Arzneimittel, die [den oder die untersuchten Stoffe] enthalten“, zurückzunehmen. Sie begründet dies in Artikel 2 der angefochtenen Entscheidungen mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen in den endgültigen Gutachten des Ausschusses vom 31. August 1999 zu den fraglichen Stoffen, die der Entscheidung beigelegt sind (Anhang II). In Artikel 3 der angefochtenen Entscheidungen verpflichtet sie die betroffenen Mitgliedstaaten, der Entscheidung innerhalb von 30 Tagen nach ihrer Bekanntgabe nachzukommen.

- 17 Die von diesen Entscheidungen erfassten Anorektika waren bereits Gegenstand der Entscheidung K(96) 3608 endg./1 der Kommission vom 9. Dezember 1996 über die Zulassung der Humanarzneimittel, die folgende Stoffe enthalten: Clobenzorex, Norpseudoephedrin, Phentermin, Fenproporex, Mazindol, Amfepramon, Phendimetrazin, Phenmetrazin, Mefenorex (im Folgenden: Entscheidung vom 9. Dezember 1996). Diese Entscheidung erging im Anschluss an ein Gutachten des gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 besetzten Ausschusses (siehe unten, Randnrn. 20 bis 25). Die angefochtenen Entscheidungen wurden nach einer auf Antrag mehrerer Mitgliedstaaten vorgenommenen Neubewertung dieser Stoffe gemäß Artikel 15a der Richtlinie 75/319 erlassen.
- 18 Die Klägerinnen haben auf eine schriftliche Frage des Gerichts geantwortet, dass der — in Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 festgelegte — Gültigkeitszeitraum der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von fünf Jahren bei einigen der von ihnen vermarkteten und von den angefochtenen Entscheidungen erfassten Arzneimittel bereits vor dem Erlass dieser Entscheidungen geendet habe. In der mündlichen Verhandlung haben die Klägerinnen allerdings mitgeteilt, zum Zeitpunkt des Erlasses der Entscheidungen seien diese Genehmigungen Gegenstand von Verfahren zu ihrer Verlängerung vor den zuständigen Behörden der betreffenden Mitgliedstaaten gewesen. Diese Verfahren seien nach Erlass der angefochtenen Entscheidungen unterbrochen worden. Die Genehmigungen blieben somit nach den einschlägigen nationalen Vorschriften in Kraft, bis über die Verlängerungsanträge entschieden worden sei. Diesem Vorbringen hat die Kommission nicht widersprochen.
- 19 In der mündlichen Verhandlung haben die Klägerinnen jedoch hinzugefügt, inzwischen seien die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der hier in Rede stehenden Arzneimittel von den zuständigen Behörden der betreffenden Mitgliedstaaten entweder ausgesetzt oder in Durchführung der angefochtenen Entscheidungen zurückgenommen worden. Auf Frage des Gerichts haben sie bestätigt, dass im Fall einer Nichtigerklärung der angefochtenen Entscheidungen wegen Unzuständigkeit der Kommission eine etwaige erneute Vermarktung der fraglichen Arzneimittel vom Erlass positiver Entscheidungen durch die zuständigen nationalen Behörden abhänge.

Entscheidung K(96) 3608 endg./1 der Kommission vom 9. Dezember 1996

- 20 Am 17. Mai 1995 wandte sich die Bundesrepublik Deutschland gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 an den Ausschuss und teilte ihm ihre Bedenken hinsichtlich der Risiken mit, die mit bestimmten zentral wirkenden Anorektika verbunden seien. Dabei ging es zum einen um die — von den Klägerinnen vermarkteten — „amphetaminartigen“ Anorektika, die die Weiterleitung von Nervenreizen auf der Ebene der Neurotransmitter erhöhen (Katecholamine) und in der Regel stimulierende Wirkung haben, und zum anderen um serotoninerg wirkende Anorektika, die die Freisetzung von Serotonin erhöhen und seine Wiederaufnahme hemmen und die keine stimulierende oder euphorisierende Wirkung haben. Die zuständige nationale Behörde hatte den Verdacht, dass diese Arzneimittel eine primäre pulmonale arterielle Hypertonie (PPH) hervorrufen könnten.
- 21 Der Ausschuss leitete das in Artikel 13 der Richtlinie 75/319 vorgesehene Verfahren ein, um diese beiden Gruppen von Anorektika zu prüfen.
- 22 In seinem wissenschaftlichen Gutachten vom 5. Februar 1996 analysierte der Berichterstatter Dr. Le Courtois das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anorektika. Dabei wies er zum einen auf das Risiko einer „meist tödlich verlaufenden“ PPH und auf die Tatsache hin, dass Anorektika in Verbindung mit einer Diät zu einer Gewichtsabnahme von 3 bis 4 kg führten und „häufig jungen Frauen, die nicht wirklich übergewichtig sind, zu einem ästhetischen Zweck verschrieben werden“. Daraus zog er den Schluss, dass restriktive Maßnahmen hinsichtlich der Anwendung von Anorektika gerechtfertigt seien, da ohne solche Maßnahmen „die mit der Anwendung von Anorektika verbundenen Risiken den therapeutischen Nutzen offensichtlich überstiegen“. Weiter führte er aus: „Wenn die Fettleibigkeit derart schwerwiegend ist, dass sie die Lebenserwartung des Patienten verkürzt, ist... im Rahmen eines umfassenden Konzepts, das diätetische Maßnahmen, Psychotherapie und körperliche Aktivität einschließt, eine ergänzende medikamentöse Behandlung erforderlich. Die Anorektika stellen heute die einzige ver-

fügbare medikamentöse Behandlung dar und haben somit ihren Platz bei der Behandlung von Fettleibigkeit.“ Im Ergebnis schlug er eine Harmonisierung bestimmter Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale der fraglichen Arzneimittel vor.

- 23 Am 17. Juli 1996 legte der Ausschuss drei endgültige Gutachten für Amfepramon, Phentermin und die dritte in die Prüfung einbezogene Gruppe „amphetaminartiger“ Stoffe vor, zu denen u. a. Clobenzorex, Fenproporex und Norpseudoephedrin gehörten. Er empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Verbindung mit einer Reihe von Änderungen in Bezug auf die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel, die diese Stoffe enthalten.
- 24 In seiner schriftlichen Beurteilung aller Anorektika vom 18. Juli 1996 führte der Ausschuss im Wesentlichen aus, dass die internationale Studie über PPH (im Folgenden: IPPH-Studie), die am 7. März 1995 Gegenstand eines Berichts gewesen sei, einen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Anorektika und dem Auftreten von PPH nachgewiesen habe. Das PPH-Risiko steige, wenn die Behandlungsdauer drei Monate überschreite. Die berichteten Fälle zeigten, dass es sich um einen „Klasseneffekt“ handle, der bei allen Anorektika auftrete. Zur Wirksamkeit der Stoffe führte er aus, die Gewichtsabnahme nach einer Kurzzeitbehandlung betrage im Durchschnitt 2 bis 5 kg, die Langzeitwirkung sei nicht nachgewiesen, und eine Gewichtszunahme trete unmittelbar nach Beendigung der medikamentösen Behandlung ein. Unter diesen Umständen vertrat er die Ansicht, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anorektika falle günstig aus, sofern die Zusammenfassung der Merkmale der fraglichen Arzneimittel geändert werde.
- 25 Dieses Verfahren führte zum Erlass der Entscheidung vom 9. Dezember 1996, die sich ausdrücklich auf Artikel 14 der Richtlinie 75/319 stützt. Im Einklang mit den Gutachten des Ausschusses vom 17. Juli 1996 gab die Kommission den be-

troffenen Mitgliedstaaten auf, bestimmte klinische Angaben zu ändern, die bei der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel in den Zusammenfassungen ihrer Merkmale enthalten waren. Sie schrieb folgende klinische Angaben vor:

„Anwendungsgebiete

Behandlung zur Unterstützung einer Diät bei Patienten mit Übergewicht und einem Körper-Masse-Index von mindestens 30 kg/m^2 , die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Hinweis: Es wurde lediglich eine kurz anhaltende Wirksamkeit im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion nachgewiesen. Signifikante Daten über Veränderungen der Morbidität und Mortalität stehen noch nicht zur Verfügung.“

„Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Behandlung unter der Aufsicht von Ärzten durchzuführen, die Erfahrung in der Behandlung von Übergewicht haben.

...

Bei der Behandlung von Übergewicht sollte ein umfassendes Konzept verfolgt werden, das diätetische, medizinische und psychotherapeutische Methoden einschließt.

...

Die Behandlungsdauer beträgt 4-6 Wochen und sollte drei Monate nicht übersteigen.“

„Gegenanzeigen

- pulmonale Hypertonie

- schwere arterielle Hypertonie

- aktuelle oder aus der Vorgeschichte bekannte kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen

- aktuelle oder aus der Vorgeschichte bekannte psychische Erkrankungen einschließlich Magersucht (Anorexia nervosa) und Depressionen

- Neigung zu Arzneimittelmissbrauch, bestehende Alkoholabhängigkeit

- Kinder unter 12 Jahren.

Eine gleichzeitige Behandlung mit einem anderen zentral wirksamen Appetitzügler ist wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten einer potentiell tödlich verlaufenden pulmonalen Hypertonie kontraindiziert.“

„Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

...

Es wurden Fälle von schwerer, oft tödlich verlaufender pulmonaler Hypertonie bei Patienten berichtet, die einen Appetitzügler [dieser Art] eingenommen hatten. Eine epidemiologische Untersuchung hat gezeigt, dass die Einnahme von Appetitzüglern... in einem engen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung stand. In Anbetracht des seltenen, aber schwerwiegenden Risikos [müssen die] Angaben zum Anwendungsgebiet und zur Behandlungsdauer... genau beachtet werden.

...“

„Unerwünschte Wirkungen

... [P]ulmonale Hypertonie... Das Auftreten oder die Verschlimmerung einer Belastungsatemnot sind normalerweise die ersten Anzeichen dafür und erfordern den Abbruch der Behandlung sowie eine fachärztliche Untersuchung ...

Zentralnervöse Wirkungen

- Bei längerer Behandlung mit [diesen Stoffen] kann es zur Ausbildung von Gewöhnung, Abhängigkeit und Entzugserscheinungen kommen.

- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind psychotische Reaktionen oder Psychosen, Depressionen, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen und Schwindelgefühle.

— Es wurde über das Auftreten von Krampfanfällen berichtet.

Kardiovaskuläre Wirkungen

— Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Tachykardie, Herzklopfen, Hypertonie und präkordiale Schmerzen.

— In seltenen Fällen wurde über kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle bei mit Appetitzüglern behandelten Patienten, insbesondere Schlaganfall, Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzstillstand, berichtet.“

Entscheidung K(2000) 453 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff Amfepramon enthalten, angefochten in den Rechts-sachen T-74/00, T-76/00 und T-141/00

- 26 Mit Schreiben vom 7. November 1997 meldete das belgische Ministerium für soziale Angelegenheiten, Volksgesundheit und Umwelt dem Ausschuss mehrere Fälle von Herzklappenstörungen bei Patienten, die mit Fenfluramin-haltigen Arzneimitteln behandelt worden seien, und zwar sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Arzneimitteln, die Phentermin und Amfepramon enthielten. Am 22. Oktober 1997 war bereits ein Verfahren nach Artikel 15a der Richtlinie 75/319 in Bezug auf Fenfluramin und Dexfenfluramin eingeleitet worden. Die belgische Regierung beantragte daher die Einleitung eines solchen Verfahrens in Bezug auf Amfepramon und Phentermin.

27 Am 19. November 1997 leitete der Ausschuss das in Artikel 13 der Richtlinie 75/319 vorgesehene Verfahren in Bezug auf Amfepramon in Monotherapie ein.

28 Vom 12. bis 14. Mai 1998 wurde der Entwurf des ersten wissenschaftlichen Berichts über Amfepramon (Bericht Picon/Abadie) in der Arbeitsgruppe „Pharmakovigilanz“ erörtert, die sich aus nationalen Sachverständigen im Bereich der Pharmakovigilanz zusammensetzt und die Aufgabe hat, den Ausschuss in Fragen der Sicherheit von Arzneimitteln (Pharmakovigilanz) zu beraten. In ihrem Bericht an den Ausschuss kommt diese Arbeitsgruppe zu folgendem Ergebnis:

„[E]in Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten von Herzklappenstörungen und der Anwendung von Amfepramon [konnte] nicht nachgewiesen werden. Verglichen mit dem vorangegangenen Gutachten des Ausschusses wird der Nutzen als unverändert angesehen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Amfepramon-haltigen Arzneimittel bleibt unverändert.“

29 In dem am 4. Juni 1998 erstellten Bericht Picon/Abadie heißt es:

„Es gibt keinen klinischen, epidemiologischen oder experimentellen Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Amfepramon und dem Auftreten einer Herzklappenstörung.... Der Nutzen von Amfepramon bei der Behandlung von Fettleibigkeit hat sich nicht geändert....“

30 Mit Schreiben vom 27. Juli 1998 forderte der Ausschuss die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Amfepramon oder Phentermin enthalten, auf, im Licht der vom Ausschuss im Dezember 1997 gebilligten und im Juni 1998 in Kraft getretenen „Note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control“ (Leitlinien zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln, die zur Gewichtskontrolle verabreicht werden, im Folgenden: Leitlinien des Ausschusses) u. a. zum Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel Stellung zu nehmen.

- 31 In seiner Sitzung vom 17. September 1998 beschloss der Ausschuss, die beiden Verfahren bezüglich Amfepramon und Phentermin getrennt, aber gleichzeitig mit dem an diesem Tag u. a. in Bezug auf Clobenzorex, Fenproporex und Norpseudoephedrin eingeleiteten Verfahren (siehe unten, Randnr. 62) durchzuführen. In seinem Bericht über Phentermin vom 31. August 1999 (siehe unten, Randnr. 55) begründet er diese Entscheidung damit, dass die Arzneimittel nur einen Faktor bei der Behandlung von Fettleibigkeit darstellten und dass alle fraglichen Stoffe die gleichen pharmakologischen Eigenschaften aufwiesen und die gleichen Indikationen hätten.
- 32 Im April 1999 wurde ein neuer, den Bericht Picon/Abadie ergänzender Bericht erstellt (Bericht Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond). Dieser neue Bericht kommt zu folgenden Ergebnis:

„Amfepramon erfüllt nicht die Kriterien einer wirksamen Therapie bei der Behandlung von Fettleibigkeit. Aufgrund seines Potenzials für Gewöhnung und physiologische Abhängigkeit kann Amfepramon nur für weniger als drei Monate angewandt werden; dies steht im Widerspruch zu den aktuellen Leitlinien, die eine langfristige Behandlung empfehlen. Angesichts der mangelnden therapeutischen Wirksamkeit und des negativen Risikoprofils einer langfristigen Behandlung (mehr als drei Monate) weist Amfepramon ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.“

- 33 Am 12. April 1999 übermittelte Professor Winkler den Ausschussmitgliedern ein Arbeitspapier, in dem auf die negative Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in den schriftlichen Beurteilungen von Amfepramon (siehe oben), Phentermin (siehe unten, Randnrn. 47 ff.) sowie Clobenzorex, Fenproporex und Norpseudoephedrin (siehe unten, Randnrn. 61 ff.) hingewiesen wird und die mündlichen Stellungnahmen der betroffenen Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen zusammengefasst werden. Speziell zur Wirksamkeit dieser Stoffe geht aus dem Arbeitspapier hervor, dass die Genehmigungsinhaber im Rahmen einer ersten mündlichen Frage zur Vorlage von Daten aufgefordert worden waren, die belegen, dass die betreffenden Stoffe entweder eine langfristige

Gewichtsabnahme und damit einen therapeutischen Nutzen (nämlich die Verringerung der Morbidität oder der Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität) oder eine kurzfristige Gewichtsabnahme ermöglichen, aus der sich langfristige Vorteile im Rahmen eines Programms zur Behandlung von Fettleibigkeit ergeben. Ferner weist Professor Winkler in diesem Schriftstück das Argument der Genehmigungsinhaber zurück, es gebe keine neuen Entwicklungen in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit der betreffenden Stoffe. Unter Bezugnahme auf die Leitlinien des Ausschusses und auf neue nationale Leitlinien verweist er auf die Fortentwicklung der Beurteilungskriterien und macht geltend, es bestehe nunmehr ein „allgemeiner Konsens“ darüber, dass die Behandlung der Fettleibigkeit eine wesentliche langfristige Gewichtsabnahme (über mehr als ein Jahr) voraussetze. Arzneimittel, die derartige Stoffe enthielten, seien somit nur dann wirksam, wenn sie langfristig angewandt werden könnten oder wenn ihre kurzfristige Anwendung zu einer wesentlichen und dauerhaften Gewichtsabnahme führe. Außerdem stellt Professor Winkler fest, das Inverkehrbringen neuer pharmazeutischer Stoffe, nämlich von „Orlistat“ und „Sibutramin“, die offenbar für eine Langzeitbehandlung geeignet seien, bestätige, dass sich der Bereich der Anorektika in wenigen Jahren verändert habe. Schließlich verneint er die Relevanz von zwei neuen Studien, der „Trenker-Studie“ von Professor Rotiers (1999) zu Amfepramon und der von Professor Caterson u. a. zu Phentermin durchgeführten Studie, die die langfristige Wirksamkeit dieser Stoffe belegen sollten.

- 34 Am 22. April 1999 gab der Ausschuss sein Gutachten (CPMP/969/99) zur wissenschaftlichen Bewertung der Amfepramon-haltigen Arzneimittel ab und empfahl die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel.
- 35 Die Klägerinnen legten gemäß Artikel 13 Absatz 4 Satz 2 der Richtlinie 75/319 beim Ausschuss Widerspruch gegen dieses Gutachten ein.
- 36 Der Berichterstatter und der Zweitberichterstatter im Widerspruchsverfahren, die Professoren Garattini und de Andres-Trelles, empfahlen in ihrem Bericht über Amfepramon vom 17. August 1999, die Amfepramon-haltigen Arzneimittel vom Markt zu nehmen. Sie hoben u. a. hervor, dass sehr hohe Risiken hingenommen

werden könnten, wenn sie durch den Nutzen kompensiert würden. Sei der zu erwartende Nutzen fast zu vernachlässigen, so dürften keine Risiken von potenziell erheblichem Umfang hingegenommen werden.

- 37 Am 27. August 1999 schlugen die Klägerinnen vor, zusätzliche klinische Versuche mit Amfepramon durchzuführen.
- 38 In seinem endgültigen Gutachten vom 31. August 1999 (CPMP/2163/99) wies der Ausschuss die Widersprüche der Klägerinnen zurück und befürwortete auf der Grundlage einer Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Amfepramon-haltiger Arzneimittel.
- 39 In seinen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen, die diesem Gutachten beigelegt sind, stellt der Ausschuss Folgendes fest:

„Die therapeutisch wirksame Behandlung von Fettleibigkeit erfordert eine wesentliche und langfristige (mindestens ein Jahr lang) Verringerung des Körpergewichts. Diese Erkenntnis beruht auf den im Laufe von Jahren gesammelten wissenschaftlichen Erfahrungen und findet in den gegenwärtigen medizinischen Empfehlungen ihren Niederschlag, so zum Beispiel in [den Leitlinien des Ausschusses]. Ferner kommt diese Erkenntnis auch in den gegenwärtigen Leitlinien zum Ausdruck, z. B. der schottischen Leitlinie (1996), einer Leitlinie des Royal College of Physicians (1998) und einer Leitlinie der American Society for Clinical Nutrition (1998).“

- 40 Der Ausschuss weist darauf hin, dass nach den meisten verfügbaren Studien zu Amfepramon dieser Stoff zusammen mit einer kalorienarmen Diät zu einem größeren Gewichtsverlust als ein Placebo führe. Sein durchschnittlicher Effekt sei jedoch gering und liege unabhängig von der Behandlungsdauer nie über 5,1 kg. Zudem sei keine spezifische Auswirkung auf bekannte Risikofaktoren der Fettleibigkeit nachgewiesen worden. Ferner komme es nach Beendigung der Be-

handlung zu einer raschen Gewichtszunahme, und es liege keine kontrollierte Studie vor, die belege, dass eine begrenzte kurzfristige Wirkung im Rahmen eines Programms zur Behandlung von Fettleibigkeit einen klinischen Vorteil bringe. Die „Trenker-Studie“ zu Amfepramon belege nicht die Wirksamkeit einer Behandlung mit Amfepramon über 12 Monate, da zum einen die Anzahl der Probanden gering (29 Patienten in der Amfepramon-Gruppe), die Drop-out-Rate hoch (25 %) und die Gruppen nicht ausgeglichen gewesen seien und zum anderen nur eine mäßige Gewichtsabnahme eingetreten sei. Der Ausschuss kommt zu folgendem Ergebnis:

„Im Hinblick auf die Wirksamkeit kann abschließend gesagt werden, dass angesichts der Tatsache, dass Fettleibigkeit heutzutage als chronische Erkrankung gilt und ihre Behandlung als Langzeitstrategie betrachtet werden sollte, Amfepramon nachweislich nur mäßige, kurzfristige Gewichtsverringerungen von zweifelhafter und nicht belegter Relevanz für den Krankheitsverlauf bewirkt. Seine Langzeiteffekte sind nicht belegt.“

- 41 In Bezug auf die Sicherheit dieses Stoffes weist der Ausschuss im Wesentlichen auf die bereits in der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 berücksichtigten unerwünschten Wirkungen hin.
- 42 Speziell hinsichtlich des PPH-Risikos erinnert er daran, dass er in seinem Gutachten vom 17. Juli 1996 (siehe oben, Randnrn. 23 und 24) auf der Grundlage der IPPH-Studie zu dem Ergebnis gekommen sei, dass das Risiko für die Entstehung einer PPH auf einen Klasseneffekt der amphetaminartigen Stoffe zurückzuführen sein könnte. Später veröffentlichte Daten hätten jedoch gezeigt, dass diese Studie nicht schlüssig sei. Unter Hinweis darauf, dass im Rahmen von Spontanmeldungen „einige Fälle von primärer pulmonaler Hypertonie bei Anwendung von Amfepramon berichtet worden“ seien, stellt er fest, dass

„aufgrund des Fehlens von mehr epidemiologischen Belegen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos einer mit der Anwendung von Amfepramon einhergehenden [primären pulmonalen Hypertonie] derzeit weder erhärtet noch ausgeschlossen werden kann“.

- 43 Schließlich weist er darauf hin, dass 25 Spontanberichte über Herzklappenveränderungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Amfepramon, zumeist in Kombination mit Fenfluramin oder Dexfenfluramin, vorlägen, und zieht daraus folgenden Schluss:

„Eine Amfepramon-Monotherapie scheint das Risiko von Herzklappenveränderungen nicht zu erhöhen; aber wie es bei Fehlen von epidemiologischen Studien mit spezifischem Design jedoch häufig der Fall ist, kann diese Möglichkeit nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden.“

- 44 Hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vertritt der Ausschuss folgende Ansicht: „Auf der Grundlage der verfügbaren Belege über die Wirksamkeit [von Amfepramon] lässt sich nicht mehr annehmen, Amfepramon verfüge bei der Behandlung von Fettleibigkeit über eine therapeutische Wirksamkeit oder weise (folglich) ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.“

- 45 In einer dem endgültigen Gutachten des Ausschusses vom 31. August 1999 beigefügten abweichenden Meinung sprachen sich die vier Ausschussmitglieder Professor Hildebrandt, Dr. Haase, Professor Odland und Dr. Sjöberg für eine Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Amfepramon-haltiger Arzneimittel anstelle einer Rücknahme dieser Genehmigungen aus, weil „Fettleibigkeit ein erhebliches Gesundheitsproblem“ darstelle. Da seit dem Gutachten des Ausschusses vom 17. Juli 1996 keine ernsthaften neuen Sicherheitsbedenken aufgetreten seien und da Daten zur Langzeitwirkung von Amfepramon fehlten, sei es insbesondere erforderlich, angesichts der „neuesten Leitlinien zur Behandlung von Fettleibigkeit“ klinische Versuche durchzuführen, um über einen längeren Zeitraum (von mehr als einem Jahr) Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des fraglichen Stoffes zu sammeln.

- 46 Am 9. März 2000 erließ die Kommission die angefochtene Entscheidung K(2000) 453.

Entscheidung K(2000) 452 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff Phentermin enthalten, angefochten in den Rechtssachen T-132/00 und T-137/00

- 47 Am 19. November 1997 leitete der Ausschuss das in Artikel 13 der Richtlinie 75/319 vorgesehene Verfahren in Bezug auf Phentermin in Monotherapie ein, nachdem er vom belgischen Ministerium für soziale Angelegenheiten, Volksgesundheit und Umwelt angerufen worden war (siehe oben, Randnr. 26).
- 48 Die Arbeitsgruppe „Pharmakovigilanz“ kommt in ihrem Bericht über Phentermin, der während ihrer Sitzung vom 12. bis 14. Mai 1998 erstellt wurde, in der der Zweitberichterstatter, Professor Hildebrandt, seinen Entwurf des wissenschaftlichen Gutachtens vorlegte, wie bei Amfepramon (siehe oben, Randnr. 28) zu dem Ergebnis, dass sich die Beurteilung der Wirksamkeit dieses Stoffes seit dem Gutachten des Ausschusses vom 17. Juli 1996 nicht geändert habe.
- 49 Der Zweitberichterstatter kommt in seinem endgültigen wissenschaftlichen Gutachten über Phentermin vom 12. April 1999 zu dem Ergebnis, dass dieser Stoff ein „unbefriedigendes“ Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweise. Bezüglich des Nutzens weist er darauf hin, dass die Wirksamkeit von Phentermin bei der unterstützenden Behandlung von Fettleibigkeit in nur wenigen Studien mit einer relativ geringen Patientenzahl belegt worden sei, die nicht mehr den aktuellen Kriterien entsprächen. Die erzielte Gewichtsabnahme sei gering, und es gebe keine Daten zu den Langzeitwirkungen von Phentermin und erst recht nicht zur Beibehaltung der Gewichtsabnahme. Die meisten Grundvoraussetzungen in den Leitlinien des Ausschusses seien somit nicht erfüllt.
- 50 Gleichzeitig wurde den Mitgliedern des Ausschusses das Arbeitspapier von Professor Winkler (siehe oben, Randnr. 33) übermittelt.

- 51 In seinem Gutachten vom 22. April 1999 zu Phentermin (CPMP/968/99) empfahl der Ausschuss die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die diesen Stoff enthalten. Die Klägerinnen legten beim Ausschuss Widerspruch gegen dieses Gutachten ein.
- 52 Mit Schreiben vom 13. August 1999 schlugen auch die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen Phentermin-haltiger Arzneimittel vor, klinische Versuche zur Langzeitwirkung dieses Stoffes durchzuführen.
- 53 In ihrem Bericht vom 17. August 1999 über Phentermin befürworteten der Berichterstatter und der Zweitberichterstatter im Widerspruchsverfahren, die Professoren Garattini und de Andres-Trelles, die Rücknahme dieser Genehmigungen. Sie führten u. a. aus, der beste verfügbare Beleg für die Wirksamkeit von Phentermin während einer langfristigen (aber nur 36 Wochen dauernden) Anwendung bestehe im Bericht von Dr. Munro u. a. aus dem Jahr 1968. Die Gewichtsabnahme liege nach dieser Studie jedoch unter 10 % des Ausgangsgewichts, betreffe nur einen geringen Prozentsatz der Patienten und verringere sich mit zunehmender Behandlungsdauer. Außerdem könne die Gewichtszunahme nach Ende der Behandlung über das ursprüngliche Gewicht hinausgehen. Es gebe keine Studien über eine Behandlungsdauer von mehr als 36 Wochen. Die verfügbaren Ergebnisse stellten keinen ausreichenden Beweis für die Langzeitwirkung von Phentermin dar.
- 54 Am 31. August 1999 gab der Ausschuss sein endgültiges Gutachten zu Phentermin ab und empfahl die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die diesen Stoff enthalten, da er ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweise. Der Ausschuss stützt sich im Wesentlichen auf die gleichen Gründe wie in seinem endgültigen Gutachten zu Amfepramon (siehe oben, Randnrn. 39 bis 44). Zu beiden Gutachten wurden ähnliche abweichende Meinungen abgegeben (siehe oben, Randnr. 45).
- 55 In den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen, die seinem endgültigen Gutachten zu Phentermin beigelegt sind, sowie in seinem Bericht über diesen Stoff vom

31. August 1999 weist der Ausschuss zunächst im Wesentlichen darauf hin, dass nach den neuesten Richtlinien die therapeutische Wirksamkeit eine wesentliche und langfristige (mindestens ein Jahr lang) Verringerung des Körpergewichts voraussetze. Speziell zu Phentermin führt er aus, nach einer Reihe von Kurzzeitstudien könne mit diesem Stoff „nur eine geringfügige Herabsetzung des Körpergewichts erzielt werden“. Zudem seien keine Studien über die Auswirkungen von Phentermin auf die Risikofaktoren der Fettleibigkeit verfügbar. Die von einigen Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen angeführte neue Studie enthalte keine zusätzlichen relevanten Informationen. Ferner komme es nach Beendigung der Behandlung zu einer raschen Gewichtszunahme, und es gebe keine kontrollierten Studien, die belegten, dass eine begrenzte kurzfristige Wirkung im Rahmen eines Programms zur Behandlung der Fettleibigkeit einen klinischen Vorteil biete. Mit ähnlichem Wortlaut wie bei Amfepramon (siehe oben, Randnr. 40 am Ende) kommt der Ausschuss daher zu dem Ergebnis, dass Phentermin der Wirksamkeit entbehre.

- 56 In Bezug auf die Sicherheit weist der Ausschuss ebenfalls auf die bereits in der Entscheidung der Kommission vom 9. Dezember 1996 berücksichtigten unerwünschten Wirkungen der betreffenden Stoffe hin.
- 57 Hinsichtlich des PPH-Risikos räumt der Ausschuss jedoch ein, dass Phentermin nicht zu den im Rahmen der IPPH-Studie, auf die er sich in seinem Gutachten vom 17. Juli 1996 gestützt habe, geprüften Stoffe gehöre und dass „somit formelle Belege aus epidemiologischen Studien fehlen“. Unter Hinweis darauf, dass mehrere mit Phentermin in Zusammenhang gebrachte Fälle gemeldet worden seien, führt er aus, mangels eines Nachweises für das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Phentermin und dieser Erkrankung könne „die Möglichkeit eines erhöhten Risikos einer PPH... nicht ausgeschlossen werden“.
- 58 Zum Risiko von Herzklappenveränderungen weist der Ausschuss darauf hin, dass die Food and Drug Administration (Nahrungs- und Arzneimittelbehörde der USA, im Folgenden: FDA) 1997 zahlreiche Fälle von Herzklappenveränderungen bei Patienten mitgeteilt habe, die eine Kombination von Fenfluramin und Phentermin erhalten hätten, sowie fünf Fälle von Herzklappenveränderungen im Zusammenhang mit einer Phentermin-Monotherapie. In zwei Fällen habe die

Behandlungsdauer weniger als drei Monate betragen. In der Europäischen Union seien den Pharmakovigilanzsystemen nur zehn Fälle (in Belgien) im Zusammenhang mit einer Kombination von Phentermin und anderen Anorektika gemeldet worden. Der Ausschuss zog daraus den Schluss, „dass — obwohl keine ausreichenden Belege für die Behauptung, Phentermin erhöhe das Risiko von Herzklappenveränderungen, vorliegen — eine solche Annahme zur Zeit nicht ausgeschlossen werden kann“.

- 59 Der Ausschuss kommt wie bei Amfepramon (siehe oben, Randnr. 44) zu dem Ergebnis, dass Phentermin wegen seiner fehlenden Wirksamkeit ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweise.
- 60 Am 9. März 2000 erließ die Kommission die angefochtene Entscheidung K(2000) 452.

Entscheidung K(2000) 608 über die Rücknahme der Zulassung u. a. von Humanarzneimitteln, die die Stoffe Clobenzorex, Fenproporex und Norpseudoephedrin enthalten, angefochten in den Rechtssachen T-83/00, T-84/00 und T-85/00

- 61 Das österreichische Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales wies in seinem Schreiben an den Ausschuss vom 31. August 1998, das an die bereits erwähnte Befassung des Ausschusses mit Phentermin und Amfepramon (siehe oben, Randnr. 26) anknüpfte, darauf hin, dass Clobenzorex, Fenbutrazat, Fenproporex, Mazindol, Mefenorex, Norpseudoephedrin, Phenmetrazin, Phendimetrazin und Propylhexedrin zur gleichen Gruppe dem Amphetamin verwandter Anorektika gehörten. Es fügte hinzu, alle diese Stoffe hätten wahrscheinlich die gleichen Eigenschaften und Nebenwirkungen, und ersuchte den Ausschuss, gemäß Artikel 15a der Richtlinie 75/319 ein begründetes Gutachten zu sämtlichen Arzneimitteln abzugeben, die diese Stoffe enthalten. Es vertrat die Ansicht, dass die neuesten Entwicklungen bezüglich der Wirksamkeit von Anorektika (die Entscheidungen des Ausschusses zu neuen Arzneimitteln gegen Fettleibigkeit, die Leitlinien des Ausschusses und die von der belgischen Regierung gemeldeten Herzklappenstörungen) eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Stoffe rechtfertigten.

- 62 Am 17. September 1998 leitete der Ausschuss hinsichtlich der im österreichischen Antrag aufgeführten Stoffe das in Artikel 13 der Richtlinie 75/319 vorgesehene Verfahren ein.
- 63 Der Berichterstatter und der Zweitberichterstatter gaben ihre wissenschaftlichen Gutachten zu diesen Stoffen ab. Am 12. April 1999 wurde den Mitgliedern des Ausschusses das Arbeitspapier von Professor Winkler (siehe oben, Randnr. 33) übermittelt.
- 64 Am 22. April 1999 gab der Ausschuss ein Gutachten zu diesen Stoffen ab und empfahl darin die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der solche Stoffe enthaltenden Arzneimittel. Die Klägerinnen legten beim Ausschuss Widerspruch gegen dieses Gutachten ein.
- 65 Am 27. August 1999 schlugen die Klägerinnen vor, im Einklang mit der „jüngsten Leitlinie des Ausschusses“ zusätzliche klinische Versuche vorzunehmen.
- 66 In seinem endgültigen Gutachten vom 31. August 1999 (CPMP/2164/99) wies der Ausschuss die Widersprüche der Klägerinnen zurück und empfahl auf der Grundlage einer Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen u. a. der Arzneimittel zurückzunehmen, die Clobenzorex, Fenproporex und Norpseudoephedrin enthalten. Zu diesem Gutachten wurde eine ähnliche abweichende Meinung wie zu den Gutachten in Bezug auf Amfepramon und Phentermin abgegeben (siehe oben, Randnr. 45).
- 67 In seinem diesem Gutachten beigefügten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen erinnert der Ausschuss im Wesentlichen mit den gleichen Worten wie in seinen

Gutachten zu Amfepramon und zu Phentermin (siehe oben, Randnrn. 39 und 55) daran, dass nach den neuesten Leitlinien die therapeutisch wirksame Behandlung von Fettleibigkeit eine erhebliche und langfristige Verringerung des Körpergewichts über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr voraussetze.

- 68 Er führt aus, eine geringe Zahl von Doppelblindversuchen mit Placebo habe gezeigt, dass amphetaminähnliche Stoffe das Körpergewicht zumindest für einen kurzen Zeitraum in begrenztem Ausmaß verringern könnten. Höhere Dosierungen führten zu einer deutlicheren Gewichtsabnahme, hätten aber erhebliche Nebenwirkungen. Nach einigen Behandlungswochen komme es zu einer Toleranzentwicklung. Außerdem nehme das Gewicht nach Beendigung der Behandlung rasch wieder zu, und es gebe keine kontrollierten Studien, die belegten, dass eine begrenzte kurzfristige Wirkung im Rahmen eines Programms zur Behandlung der Fettleibigkeit einen klinischen Vorteil biete. Ferner habe aufgrund des Abhängigkeitspotenzials der untersuchten Stoffe keine Studie durchgeführt werden können, um zu prüfen, ob diese Stoffe über drei Monate hinaus zu einer langfristigen Gewichtsverringerung führten. Der Ausschuss kommt zu dem Ergebnis, dass nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand und den „medizinischen Empfehlungen“ für die Behandlung von Fettleibigkeit die untersuchten Stoffe keine therapeutische Wirkung aufwiesen, wenn sie für eine Dauer von maximal drei Monaten angewandt würden. Da eine Verschreibung über diesen Zeitraum hinaus nicht zugelassen werden könne, sei die Langzeitanwendung dieser Stoffe irrelevant.
- 69 In Bezug auf die Sicherheit weist der Ausschuss auf die bereits in der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 berücksichtigten unerwünschten Wirkungen der betreffenden Stoffe hin.
- 70 Speziell hinsichtlich des PPH-Risikos stellt der Ausschuss wie bei Amfepramon (siehe oben, Randnr. 42) fest, später veröffentlichte Daten zeigten, dass die

IPPH-Studie, auf die er in seinem Gutachten vom 17. Juli 1996 die Annahme gestützt habe, dass ein solches Risiko bestehe, insoweit nicht schlüssig sei. Zu diesem Risiko führt er aus:

„Der [Ausschuss] kam zu dem Schluss, dass unter Berücksichtigung von Daten aus Spontanerfassungssystemen und aufgrund des Fehlens von mehr epidemiologischen Belegen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos einer mit der Anwendung dieser Wirkstoffe einhergehenden PPH derzeit nicht ausgeschlossen werden kann.“

- 71 Schließlich führt der Ausschuss zum Risiko von Herzklappenveränderungen aus, dass hinsichtlich der im Gutachten untersuchten Stoffe keine Fälle gemeldet worden seien. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gebe es daher keinen Beleg für einen Zusammenhang zwischen Herzklappenveränderungen und der Verabreichung dieser Stoffe.
- 72 Der Ausschuss kommt wie bei Amfepramon und Phentermin zu dem Ergebnis, dass die untersuchten Stoffe wegen ihrer fehlenden Wirksamkeit ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufwiesen (siehe oben, Randnr. 44).
- 73 Am 9. März 2000 erließ die Kommission die angefochtene Entscheidung K(2000) 608.

Verfahren

- 74 Mit Klageschriften, die am 30. März, am 3. und 6. April und am 17., 22. und 25. Mai 2000 bei der Kanzlei des Gerichts eingegangen sind, haben die Klägerinnen die vorliegenden Klagen erhoben.

- 75 Mit besonderen Schriftsätzen, die am gleichen Tag wie die Klagen bei der Kanzlei des Gerichts eingegangen sind, haben sie acht Anträge auf Aussetzung des Vollzugs der drei angefochtenen Entscheidungen gestellt.
- 76 Mit Beschluss vom 28. Juni 2000 in der Rechtssache T-74/00 R (Artegodan/Kommission, Slg. 2000, II-2583) hat der Präsident des Gerichts den Vollzug der Entscheidung K(2000) 453 hinsichtlich der Klägerin Artegodan ausgesetzt. Gegen diesen Beschluss wurde kein Rechtsmittel eingelegt.
- 77 Mit Beschluss vom 19. Oktober 2000 in der Rechtssache T-141/00 R (Trenker/Kommission, Slg. 2000, II-3313) und sechs weiteren Beschlüssen vom 31. Oktober 2000 in den Rechtssachen T-76/00 R (Bruno Farmaceutici u. a./Kommission, Slg. 2000, II-3557), T-83/00 R II (Schuck/Kommission, Slg. 2000, II-3585), T-84/00 R (Roussel und Roussel Diamant/Kommission, Slg. 2000, II-3591), T-85/00 R (Roussel und Roussel Iberica/Kommission, Slg. 2000, II-3613), T-132/00 R (Gerot Pharmazeutika/Kommission, Slg. 2000, II-3635) und T-137/00 R (Cambridge Healthcare Supplies/Kommission, Slg. 2000, II-3653) ordnete der Präsident des Gerichts auch in Bezug auf die übrigen Klägerinnen die Aussetzung des Vollzugs der drei angefochtenen Entscheidungen an. Gegen diese sieben Beschlüsse legte die Kommission Rechtsmittel ein. Mit Beschlüssen vom 11. April 2001 in den Rechtssachen C-459/00 P(R) (Kommission/Trenker, Slg. 2001, I-2823), C-471/00 P(R) (Kommission/Cambridge Healthcare Supplies, Slg. 2001, I-2865), C-474/00 P(R) (Kommission/Bruno Farmaceutici u. a., Slg. 2001, I-2909), C-476/00 P(R) (Kommission/Schuck, Slg. 2001, I-2995), C-477/00 P(R) (Kommission/Roussel und Roussel Diamant, Slg. 2001, I-3037), C-478/00 P(R) (Kommission/Roussel und Roussel Iberica, Slg. 2001, I-3079) und C-479/00 P(R) (Kommission/Gerot Pharmazeutika, Slg. 2001, I-3121) hob der Präsident des Gerichtshofes diese Beschlüsse des Gerichts auf und wies die Anträge auf einstweilige Anordnung zurück.
- 78 In der Rechtssache T-74/00 R (Artegodan/Kommission) beantragte die Kommission mit Schriftsatz, der am 20. April 2001 in das Register der Kanzlei des Gerichts eingetragen wurde, gemäß Artikel 108 der Verfahrensordnung des Gerichts die Aufhebung des vorgenannten Beschlusses des Präsidenten des Gerichts vom 28. Juni 2000. Mit Beschluss vom 5. September 2001 (Slg. 2001, II-2367)

wies der Präsident des Gerichts diesen Antrag zurück. Am 13. November 2001 legte die Kommission dagegen Rechtsmittel ein. Mit Beschluss vom 14. Februar 2002 in der Rechtssache C-440/01 P(R) (Slg. 2002, I-1489) hob der Gerichtshof diesen Beschluss vom 5. September 2001 sowie den Beschluss vom 28. Juni 2000 auf und beendete damit die Aussetzung des Vollzugs der angefochtenen Entscheidung (K[2000] 453) in Bezug auf Artedogan.

- 79 Die Klägerin in der Rechtssache T-141/00 hatte in ihrer Klageschrift die Verbindung dieser Rechtssache mit der Rechtssache T-76/00 beantragt. Mit Beschluss vom 23. Juli 2001 verband der Präsident der Zweiten Kammer nach Anhörung aller Parteien die Rechtssachen T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 und T-141/00 zu gemeinsamer mündlicher Verhandlung und Entscheidung.
- 80 Mit Beschluss vom 14. März 2002 hat das Gericht die Rechtssachen gemäß Artikel 51 § 1 seiner Verfahrensordnung an die Zweite erweiterte Kammer verwiesen.
- 81 Mit Beschluss vom 25. April 2002 hat der Präsident der Zweiten erweiterten Kammer nach Anhörung aller Parteien die genannten Rechtssachen mit der Rechtssache T-147/00 zu gemeinsamer mündlicher Verhandlung verbunden.
- 82 Das Gericht (Zweite erweiterte Kammer) hat auf Bericht des Berichterstatters die mündliche Verhandlung eröffnet. Im Rahmen von verfahrensleitenden Maßnahmen sind die Parteien aufgefordert worden, bestimmte schriftliche Fragen des Gerichts zu beantworten und bestimmte Unterlagen vorzulegen. Sie sind dieser Aufforderung nachgekommen.
- 83 Die Parteien haben in der Sitzung vom 7. und 8. Mai 2002 mündlich verhandelt und Fragen des Gerichts beantwortet. In dieser Sitzung sind auf Antrag der Parteien auch die sie unterstützenden Sachverständigen gehört worden.

Anträge der Parteien

84 In der Rechtssache T-74/00 beantragt die Klägerin,

- die Entscheidung K(2000) 453 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

- hilfsweise, diese Entscheidung insoweit für nichtig zu erklären, als durch Artikel 1 in Verbindung mit Anhang I der Bundesrepublik Deutschland die Rücknahme der Zulassung für das Amfepramon-haltige Präparat „Tenuate Retard“ der Klägerin aufgegeben wird,

- der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

85 In der Rechtssache T-76/00 beantragen die Klägerinnen,

- die Entscheidung K(2000) 453 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

- hilfsweise, diese Entscheidung insoweit für nichtig zu erklären, als durch Artikel 1 in Verbindung mit Anhang I Belgien, Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Italien, Luxemburg, Österreich und Spanien auf-

gegeben wird, die Zulassungen für die Amfepramon-haltigen Arzneimittel der Klägerinnen zurückzunehmen,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

86 In der Rechtssache T-141/00 beantragt die Klägerin,

— die Entscheidung K(2000) 453 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

87 In der Rechtssache T-83/00 beantragt die Klägerin,

— die Entscheidung K(2000) 608 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

— hilfsweise, diese Entscheidung insoweit für nichtig zu erklären, als durch Artikel 1 in Verbindung mit Anhang I Deutschland aufgegeben wird, die Zulassungen für die Norpseudoephedrin-haltigen Arzneimittel der Klägerin zurückzunehmen,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

88 In der Rechtssache T-84/00 beantragen die Klägerinnen,

— die Entscheidung K(2000) 608 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

— hilfsweise, diese Entscheidung insoweit für nichtig zu erklären, als durch Artikel 1 in Verbindung mit Anhang I Frankreich und Portugal aufgegeben wird, die Zulassungen für die Clobenzorex-haltigen Arzneimittel der Klägerinnen zurückzunehmen,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

89 In der Rechtssache T-85/00 beantragen die Klägerinnen,

— die Entscheidung K(2000) 608 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

— hilfsweise, diese Entscheidung insoweit für nichtig zu erklären, als durch Artikel 1 in Verbindung mit Anhang I Spanien und Portugal aufgegeben wird, die Zulassungen für die Fenproporex-haltigen Arzneimittel der Klägerinnen zurückzunehmen,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

90 In der Rechtssache T-132/00 beantragt die Klägerin,

— die Entscheidung K(2000) 452 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

— hilfsweise, diese Entscheidung insoweit für nichtig zu erklären, als durch Artikel 1 in Verbindung mit Anhang I Österreich aufgegeben wird, die Zulassung für die Phentermin-haltigen Arzneimittel der Klägerin, nämlich „Adipex Retard-Kapseln“, zurückzunehmen,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

91 In der Rechtssache T-137/00 beantragt die Klägerin,

— die Entscheidung K(2000) 452 der Kommission vom 9. März 2000 für nichtig zu erklären,

— der Beklagten die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

92 Die Beklagte beantragt in den acht verbundenen Rechtssachen,

— die Klagen abzuweisen,

— den Klägerinnen die Kosten des Verfahrens aufzuerlegen.

Rechtliche Würdigung

93 Zur Stützung ihrer Nichtigkeitsklagen machen die Klägerinnen eine Reihe von Klagegründen geltend, die wie folgt einzuordnen und zusammenzufassen sind: erstens die Unzuständigkeit der Kommission und zweitens Verstöße gegen die Artikel 11 und 21 der Richtlinie 65/65, gegen Artikel 15a der Richtlinie 75/319, gegen das Rückwirkungsverbot und gegen die Grundsätze der Rechtssicherheit und der Verhältnismäßigkeit sowie die Verletzung wesentlicher Formvorschriften, einen offensichtlichen Beurteilungsfehler und Ermessensmissbrauch. Zudem rügen sie drittens die angebliche Änderung des Gegenstands der durch den Antrag Belgiens eingeleiteten Schiedsverfahren, viertens die Nichtbeachtung der in den Artikeln 13 und 14 der Richtlinie 75/319 vorgeschriebenen Fristen, fünftens die Verletzung des Anspruchs der betroffenen Unternehmen auf rechtliches Gehör, sechstens die Verletzung bestimmter Vorschriften der Richtlinie 75/318 und siebtens einen Verstoß gegen die Begründungspflicht.

1. Zum Klagegrund der Unzuständigkeit der Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidungen

Vorbringen der Parteien

- 94 Alle Klägerinnen vertreten die Ansicht, die Kommission sei für den Erlass der angefochtenen Entscheidungen nicht zuständig gewesen. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betreffenden Arzneimittel seien rein nationaler Art, so dass Artikel 15a der Richtlinie 75/319 keine tragfähige Rechtsgrundlage für den Erlass dieser Entscheidungen biete. Nach diesem Artikel könne ein Mitgliedstaat nämlich nur in Bezug auf Genehmigungen, die gemäß den Bestimmungen des Kapitels III der Richtlinie 75/319 erteilt worden seien, das in den Artikeln 13 und 14 dieser Richtlinie vorgesehene Verfahren einleiten.
- 95 Insoweit bestünden in der Gemeinschaft drei Verfahren für die Genehmigung des Inverkehrbringens von Arzneimitteln nebeneinander: das in Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 vorgesehene Verfahren der Genehmigung durch die zuständigen nationalen Behörden, das durch Kapitel III der Richtlinie 75/319 eingeführte dezentralisierte Gemeinschaftsverfahren und schließlich das durch die Verordnung Nr. 2309/93 eingeführte zentralisierte Gemeinschaftsverfahren.
- 96 Im vorliegenden Fall lasse der Umstand, dass die fraglichen nationalen Genehmigungen nach einem auf Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gestützten Verfahren durch die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 ergänzt worden seien, entgegen der Ansicht der Kommission nicht den Schluss zu, dass sie gemäß den Bestimmungen des Kapitels III dieser Richtlinie erlassen worden seien und deshalb unter Artikel 15a fielen.

- 97 In der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 habe sich die Kommission darauf beschränkt, bestimmte Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Erzeugnisses zu ändern. Selbst wenn durch diese Entscheidung die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel teilweise harmonisiert worden sein sollten, könne eine solche Harmonisierung nicht der Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß den Bestimmungen des Kapitels III der Richtlinie 75/319 gleichgesetzt werden.
- 98 Die Klägerinnen in den Rechtssachen T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00 und T-141/00 machen geltend, aus Artikel 15a der Richtlinie 75/319 gehe klar hervor, dass das dort vorgesehene gemeinschaftliche Schiedsverfahren nur für die nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 9 dieser Richtlinie erteilten Zulassungen gelte. Nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 solle Artikel 15a sicherstellen, dass die Harmonisierung, die durch die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen im Wege der gegenseitigen Anerkennung verwirklicht worden sei, bestehen bleibe, wenn eine spätere Änderung oder die Rücknahme dieser Genehmigung einem Mitgliedstaat aus Gründen des Schutzes der öffentlichen Gesundheit erforderlich erscheine. In diesem System seien die Genehmigungen, die nicht Gegenstand einer gegenseitigen Anerkennung gewesen seien, rein nationaler Art und könnten daher in keinem Fall Gegenstand eines gemeinschaftlichen Schiedsverfahrens nach diesem Artikel sein.
- 99 Nach Ansicht der Klägerin in der Rechtssache T-74/00 betrifft Artikel 15a der Richtlinie 75/319 die im Wege der gegenseitigen Anerkennung gemäß Artikel 9 dieser Richtlinie oder im Rahmen der Verfahren gemäß den Artikeln 10 und 11 der Richtlinie erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen. Dagegen könne das durch Artikel 12 der Richtlinie eingeführte Verfahren der Konsultation des Ausschusses nicht zu einer gemäß den Bestimmungen des Kapitels III erteilten Genehmigung führen.
- 100 Die Klägerin in der Rechtssache T-137/00 ist der Auffassung, die Artikel 15 und 15a der Richtlinie 75/319 führten obligatorische Schiedsverfahren für die Fälle ein, in denen eine Genehmigung im Wege der gegenseitigen Anerkennung oder nach Befassung des Ausschusses gemäß den Artikeln 10, 11 oder 12 dieser Richtlinie erteilt worden sei. Durch die Einschaltung des Ausschusses habe die

Genehmigungserteilung bereits einen gewissen Harmonisierungsgrad erreicht. Es sei daher folgerichtig, wenn die Genehmigung nur durch eine innerhalb der Gemeinschaft einheitliche Entscheidung geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden könne. Dagegen blieben die Mitgliedstaaten dafür zuständig, eine in einem rein nationalen Verfahren erteilte Genehmigung zu ändern, auszusetzen oder zurückzunehmen, selbst wenn diese Genehmigung bereits Gegenstand einer Änderung im Anschluss an ein Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gewesen sei. In diesem Rahmen hätten sie die Möglichkeit, den Ausschuss gemäß den Artikeln 11 und 12 dieser Richtlinie zu befragen, um ein konsultatives Gutachten zu erhalten.

- 101 Zur Stützung ihres Vorbringens machen die Klägerinnen in den Rechtssachen T-74/00 und T-137/00 geltend, Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gestatte es nicht, die nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen auch nur teilweise zu harmonisieren. Dieser Artikel ermächtige die Kommission nicht zum Erlass einer bindenden Entscheidung. Genau wie die Artikel 10 und 11 der Richtlinie beschränke er sich darauf, ausdrücklich die Konsultation des Ausschusses nach dem Verfahren des Artikels 13 der Richtlinie vorzusehen. Die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 sei daher rechtswidrig und könne nicht die Zuständigkeit der Kommission gemäß Artikel 15a der Richtlinie begründen.
- 102 In Beantwortung einer Frage des Gerichts in der mündlichen Verhandlung haben alle Klägerinnen darauf hingewiesen, dass die Artikel 15 und 15a der Richtlinie 75/319 ausdrücklich die Anwendung der in den Artikeln 13 und 14 dieser Richtlinie geregelten Verfahren vorsähen. In diesem Zusammenhang stelle die fehlende Bezugnahme in den Artikeln 10, 11 und 12 der Richtlinie 75/319 auf das Entscheidungsverfahren in Artikel 14 kein Redaktionsversehen dar, wie der völlig identische Wortlaut der entsprechenden Artikel des Arzneimittelkodexes belege.
- 103 Überdies trägt die Klägerin in der Rechtssache T-74/00 vor, vor allem angesichts des Gegenstands und des Zweckes von Artikel 15a der Richtlinie 75/319 sei das dort vorgesehene Verfahren nicht „entsprechend“ im Fall von nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen anwendbar, die gemäß Artikel 12 dieser Richtlinie teilweise geändert worden seien. Im Rahmen des Verfahrens der ge-

gegenseitigen Anerkennung nach Artikel 9 dieser Richtlinie würden nämlich sämtliche in den Artikeln 4, 4a und 4b der Richtlinie 65/65 genannten Angaben und Unterlagen — die bei der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats eingereicht worden seien, um eine nationale Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erlangen — gemäß Artikel 9 Absatz 1 der Richtlinie 75/319 den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten übermittelt, bei denen Anträge auf Anerkennung der ersten nationalen Genehmigung gestellt worden seien. Es sei diese „übereinstimmende Prüfung“ umfassender Unterlagen durch die Mitgliedstaaten, die das in Artikel 15a der Richtlinie 75/319 vorgesehene Schiedsverfahren rechtfertige. Eine solche Rechtfertigung fehle aber im Fall einer rein nationalen Genehmigung, die gemäß Artikel 12 dieser Richtlinie geändert worden sei.

- 104 Die Kommission weist dieses Vorbringen zurück. Aus dem Wortlaut von Artikel 15a der Richtlinie 75/319, der ausdrücklich von den gemäß den Bestimmungen des Kapitels III — das die Artikel 8 bis 15b enthalte — erteilten Genehmigungen spreche, ergebe sich, dass sich dieser Artikel nicht nur auf Genehmigungen beziehe, die nach dem in Artikel 9 der Richtlinie vorgesehenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erteilt worden seien, sondern auch auf Genehmigungen, die gemäß Artikel 12 der Richtlinie harmonisiert worden seien.
- 105 Zudem bestätige die teleologische Auslegung von Artikel 15a der Richtlinie 75/319, dass eine gemäß Artikel 12 dieser Richtlinie harmonisierte Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Artikel 15a falle. Genau wie die Artikel 15 und 15b der Richtlinie solle Artikel 15a nämlich zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und des Binnenmarkts ausschließen, dass einseitige nationale Maßnahmen eine einheitliche Bewertung bestimmter Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen wieder in Frage stellten.
- 106 Insbesondere der Zweck des Artikels 15a stehe einer restriktiven Auslegung entgegen, die teilweise Harmonisierungen vom Anwendungsbereich dieses Artikels ausschließe. Insoweit sei in Punkt 7 der Mitteilung 98/C 229/03 der Kommission vom 22. Juli 1998 über die gemeinschaftlichen Zulassungsverfahren für Arzneimittel (Abl. C 229, S. 4) klargestellt worden, dass der „Grundsatz der

Aufrechterhaltung einer Harmonisierung... nicht auf Präparate beschränkt [ist], die dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unterzogen wurden. [Er] bezieht... sich auch auf alle anderen Fälle, in denen eine [Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels] vollständig oder teilweise durch irgendein Gemeinschaftsverfahren harmonisiert wurde.“

- 107 Im vorliegenden Fall habe die auf Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gestützte Entscheidung vom 9. Dezember 1996 die nationalen Genehmigungen für die Arzneimittel, die die in den angefochtenen Entscheidungen genannten Stoffe enthielten, auf europäischer Ebene teilweise harmonisiert, indem sie die Mitgliedstaaten verpflichtet habe, die Zusammenfassungen der Merkmale dieser Arzneimittel wesentlich zu ändern. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Sinne des Artikels 4a der Richtlinie 65/65 stelle nämlich den wahren Gegenstand einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels dar. Insbesondere die nach Artikel 4a Nummer 5 dieser Richtlinie in der Zusammenfassung enthaltenen klinischen Angaben stellten das direkteste Mittel dar, um entsprechend dem Hauptzweck der Richtlinie 65/65 (erste Begründungserwägung) dem Schutz der öffentlichen Gesundheit zu dienen. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der hier in Rede stehenden Arzneimittel seien daher durch die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 wesentlich und „radikal“ geändert worden.
- 108 Unzutreffend sei insoweit das Vorbringen der Klägerinnen, durch die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 seien die Genehmigungen der fraglichen Arzneimittel nicht harmonisiert worden, weil Artikel 12 der Richtlinie 75/319 nicht die Anwendung des in Artikel 14 dieser Richtlinie geregelten Entscheidungsverfahrens vorsehe. Mit den Artikeln 13 und 14 dieser Richtlinie werde ein einheitliches Verfahren eingeführt, da Artikel 14 Absatz 1 vorsehe, dass die Kommission nach Erhalt des ihr gemäß Artikel 13 Absatz 5 übermittelten Gutachtens des Ausschusses einen Entscheidungsentwurf erstelle.
- 109 In der mündlichen Verhandlung hat die Kommission in Beantwortung einer Frage des Gerichts hinzugefügt, alle Bestimmungen des Kapitels III der Richtlinie 75/319 seien anhand des in Artikel 8 dieser Richtlinie aufgestellten Zieles auszulegen, den Erlass gemeinsamer Entscheidungen der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Genehmigung von Arzneimitteln zu erleichtern. Die Verfolgung dieses Zieles

komme in der automatischen Anwendung des in Artikel 14 der Richtlinie vorgesehenen Entscheidungsverfahrens im Anschluss an die Befassung des Ausschusses gemäß Artikel 13 der Richtlinie zum Ausdruck. Dieses Ziel werde durch die vierte Begründungserwägung der Richtlinie 93/39 bestätigt, in der es im Wesentlichen heiße, dass im Fall von Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung der Ausschuss angerufen werden müsse, damit es zu einer einheitlichen Entscheidung komme, und durch Artikel 7a der Richtlinie 65/65, der einen Mitgliedstaat, nach dessen Auffassung die von einem anderen Mitgliedstaat erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen könne, verpflichte, „die in den Artikeln 10 bis 14 der Richtlinie 75/319/EWG festgelegten Verfahren“ anzuwenden. Die Untrennbarkeit der in den Artikeln 13 und 14 vorgesehenen Verfahren — die somit durch Artikel 7a der Richtlinie 65/65 und durch die vierte Begründungserwägung der Richtlinie 93/39 im Rahmen von Artikel 10 der Richtlinie 75/319 bestätigt werde — gelte auch im Rahmen von Artikel 12 der letztgenannten Richtlinie, da dieser sich auf „besondere Fälle von Gemeinschaftsinteresse“ beziehe. Im vorliegenden Fall sei die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 daher rechtmäßig ergangen.

- 110 Diese Entscheidung sei von den Klägerinnen jedenfalls nicht rechtzeitig angefochten worden, so dass ihre Rechtmäßigkeit nun nicht mehr in Frage gestellt werden könne. An der 1996 vorgenommenen Harmonisierung der nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen müsse daher unabhängig von der Auslegung des Artikels 12 der Richtlinie 75/319, die im vorliegenden Fall unerheblich sei, festgehalten werden. Unter diesen Umständen falle die Rücknahme dieser Genehmigungen auf jeden Fall in die Zuständigkeit der Kommission gemäß Artikel 15a dieser Richtlinie.
- 111 Schließlich würde die Ansicht der Klägerinnen zu einer Situation führen, in der Arzneimittel ungeachtet einer gemeinschaftlichen Harmonisierungsentscheidung gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 in einigen Mitgliedstaaten weiterhin zugelassen bleiben und in anderen Mitgliedstaaten Gegenstand einer Rücknahmeentscheidung sein könnten, was mit einem Gemeinsamen Markt nicht vereinbar sei. Zudem werde dabei außer Acht gelassen, dass die Mitgliedstaaten jedenfalls an dem Verfahren des Artikels 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319 mitwirkten, da sie im Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel vertreten seien.

Würdigung durch das Gericht

- 112 Zunächst ist zu klären, welche Rechtsvorschriften nach den für Übergangsregelungen geltenden Grundsätzen auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von den angefochtenen Entscheidungen erfassten Arzneimittel anwendbar sind; dann ist die rechtliche Bedeutung des Streits über die Auswirkung der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 zu ermitteln, bevor die einschlägigen Bestimmungen des Kapitels III der Richtlinie 75/319 analysiert werden, um festzustellen, ob die Kommission für die Rücknahme der fraglichen Genehmigungen zuständig war.

Rechtsvorschriften, die nach den für Übergangsregelungen geltenden Grundsätzen auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von den angefochtenen Entscheidungen erfassten Arzneimittel anwendbar sind

- 113 Es ist zwischen den Parteien unstreitig, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von den angefochtenen Entscheidungen erfassten Arzneimittel gemäß den nationalen Verfahren in den verschiedenen betroffenen Mitgliedstaaten und nicht in dem mit Schiedsverfahren verbundenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in Kapitel III der Richtlinie 75/319 erteilt und gegebenenfalls verlängert wurden.
- 114 Lässt man die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 außer Acht, so hatten diese Genehmigungen rein nationalen Charakter. Ohne Berücksichtigung dieser Entscheidung waren für die Aussetzung, Änderung oder Rücknahme der Genehmigungen daher zum Zeitpunkt des Erlasses der angefochtenen Entscheidungen ausschließlich die betreffenden Mitgliedstaaten zuständig; dabei handelt es sich nach der Einführung des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung durch die Richtlinie 93/39 grundsätzlich um eine Restzuständigkeit.
- 115 Seit dem 1. Januar 1998 gibt es nämlich in der Gemeinschaft nur noch zwei eigenständige und gesonderte Verfahren zur Genehmigung und Überwachung von Arzneimitteln: das durch die Verordnung Nr. 2309/93 geschaffene und seit dem 1. Januar 1995 anwendbare zentralisierte Gemeinschaftsverfahren und das in der siebten Begründungserwägung der Verordnung Nr. 2309/93 angesprochene „dezentralisierte Gemeinschaftsverfahren“. Das letztgenannte Verfahren, das ebenfalls seit dem 1. Januar 1995 anwendbar ist, wurde in Kapitel III

der Richtlinie 75/319 in Form eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung der ersten — vom Referenzmitgliedstaat anhand der in der Richtlinie 65/65 aufgestellten gemeinsamen Kriterien in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erteilt — nationalen Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels geschaffen, das für den Fall des Fehlschlagens des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung und in Bezug auf die Verwaltung der unter diese Regelung fallenden Genehmigungen mit Schiedsverfahren der Gemeinschaft verbunden ist.

- 116 In diesem Zusammenhang ermöglichen es Artikel 9 der Richtlinie 75/319 sowie die Artikel 7 und 7a der Richtlinie 65/65 durch die Abgrenzung des Anwendungsbereichs des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, im Umkehrschluss den im Prinzip residualen Bereich der ausschließlichen Zuständigkeit der Mitgliedstaaten zu ermitteln. Diese ausschließliche Zuständigkeit beschränkt sich seit dem 1. Januar 1995 zum einen auf die Erteilung und Verwaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die nur in einem Mitgliedstaat vermarktet werden, und zum anderen auf die Verwaltung der rein nationalen Genehmigungen, die vor diesem Zeitpunkt oder in der Übergangszeit zwischen dem 1. Januar 1995 und dem 31. Dezember 1997 erteilt wurden. Die einschlägigen Bestimmungen des Kapitels III der Richtlinie 75/319 sehen die Anwendung eines Gemeinschaftsverfahrens ausdrücklich allein für die Verwaltung der gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilten Genehmigungen vor. Überdies ergibt sich aus Artikel 4 der Richtlinie 93/39 in Verbindung mit Artikel 7a der Richtlinie 65/65, dass die Mitgliedstaaten während der Übergangszeit für die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der bereits in einem oder mehreren anderen Mitgliedstaaten vermarkteten Arzneimittel zuständig waren, wenn sich der Antragsteller für das nationale Genehmigungsverfahren statt für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung entschied.
- 117 Der vorliegende Rechtsstreit ist anhand der beschriebenen, seit 1. Januar 1995 geltenden Regelung zu beurteilen. Nach den Grundsätzen des Übergangsrechts war diese Neuregelung hinsichtlich der künftigen Wirkungen und der ex-nunc-Verwaltung der zuvor erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen sofort anzuwenden (in diesem Sinne auch Urteil des Gerichtshofes vom 4. Juli 1973 in der Rechtssache 1/73, Westzucker, Slg. 1973, 723, Randnr. 5). Im vorliegenden Fall unterlagen die fraglichen nationalen Genehmigungen daher sofort den einschlägigen Bestimmungen der Richtlinie 75/319 in der Fassung der Richtlinie 93/39.

- 118 Die Auswirkung der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 auf die Einstufung dieser Genehmigungen und, damit verbunden, die Zuständigkeit der Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidungen sind daher im Licht dieser Regelung zu beurteilen.

Rechtliche Bedeutung des Streits über die Auswirkung der Entscheidung vom 9. Dezember 1996

- 119 Es ist zu klären, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von den angefochtenen Entscheidungen erfassten Arzneimittel nach ihrer Änderung gemäß der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 unter Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319 fielen.
- 120 Hierzu ist zunächst festzustellen, dass die Kommission zu Recht geltend macht, dass diese Änderung einen wesentlichen Aspekt der genannten Genehmigungen betroffen habe (siehe oben, Randnr. 107). Sie waren praktisch Gegenstand einer teilweisen Harmonisierung, unabhängig davon, ob sich diese Harmonisierung aus einer von der Kommission rechtmäßig erlassenen bindenden Entscheidung ergab.
- 121 Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319 gilt für Genehmigungen, die gemäß den Bestimmungen des Kapitels III dieser Richtlinie erteilt worden sind. Er sieht im Wesentlichen vor, dass für die Änderung, Aussetzung oder Rücknahme solcher Genehmigungen, die auf Initiative eines Mitgliedstaats zum Schutz der öffentlichen Gesundheit vorgenommen wird, ausschließlich die Kommission zuständig ist, die im Anschluss an ein Gutachten des Ausschusses gemäß den in den Artikeln 13 und 14 der Richtlinie 75/319 geregelten Verfahren entscheidet. Umgekehrt bleiben für die Änderung, Aussetzung und Rücknahme von Genehmigungen, die nicht unter Artikel 15a fallen, grundsätzlich die Mitgliedstaaten ausschließlich zuständig.

- 122 Im vorliegenden Fall machen die Klägerinnen im Wesentlichen geltend, für nationale Genehmigungen, die im Rahmen eines auf Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gestützten Verfahrens harmonisiert worden seien, blieben die Mitgliedstaaten ausschließlich zuständig.
- 123 Die Beklagte stützt ihre Behauptung, dass für die Verwaltung dieser Genehmigungen ein gemeinschaftliches Schiedsverfahren gelte, vor allem auf ihre Mitteilung vom 22. Juli 1998.
- 124 Diese Mitteilung kann jedoch keine verbindliche Auslegung der einschlägigen Bestimmungen darstellen. Sie kann nur dazu dienen, die von der Kommission vertretene Auslegung der die Gemeinschaftsverfahren für Genehmigungen des Inverkehrbringens von Arzneimitteln betreffenden Regelung bekannt zu machen. Die Kommission ist zwar berechtigt, in einer solchen Mitteilung Klarstellungen vorzunehmen oder auch bestimmte Vorschriften der einschlägigen Regelung zu ergänzen, um deren praktische Wirksamkeit sicherzustellen; sie darf jedoch die in dieser Regelung enthaltenen zwingenden Vorschriften nicht ändern (in diesem Sinne auch Urteile des Gerichtshofes vom 16. Juni 1994 in der Rechtssache C-322/93 P, Peugeot/Kommission, Slg. 1994, I-2727, Randnrn. 12 und 15, und des Gerichts vom 22. April 1993 in der Rechtssache T-9/92, Peugeot/Kommission, Slg. 1993, II-493, Randnrn. 44 und 46). Insbesondere kann sie nicht die Anwendung eines in der einschlägigen Regelung nicht vorgesehenen gemeinschaftlichen Schiedsverfahrens festlegen.
- 125 Im vorliegenden Fall liefert der Wortlaut der Artikel 12 und 15a der Richtlinie 75/319 keine klaren Anhaltspunkte. Daher ist zu prüfen, ob nach der Systematik des Kapitels III dieser Richtlinie und im Licht der mit ihr verfolgten Ziele Artikel 15a Absatz 1 in Verbindung mit Artikel 12 dahin ausgelegt werden kann, dass er auch für die im Rahmen von Artikel 12 harmonisierten nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen gilt.
- 126 Dabei ist in Anbetracht des vorliegenden Sachverhalts und des Vorbringens der Parteien erstens zu klären, ob — wie die Kommission geltend macht —

Artikel 12 ein Schiedsverfahren vorsieht, bei dem die Zuständigkeit von den betreffenden Mitgliedstaaten auf die Gemeinschaft übergeht. Nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 fallen Änderung, Rücknahme und Aussetzung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die im Rahmen eines Schiedsverfahrens harmonisiert wurden, zwingend unter Artikel 15a dieser Richtlinie. Da das in Kapitel III der Richtlinie 75/319 geschaffene Verfahren der gegenseitigen Anerkennung auf den Erlass gemeinsamer Entscheidungen abzielt, kommt es bei der Einstufung solcher Genehmigungen anhand der Voraussetzungen für die Anwendung von Artikel 15a Absatz 1 dieser Richtlinie nicht darauf an, ob die Harmonisierung bei Erteilung der ersten Genehmigungen oder später, anlässlich ihrer wesentlichen Änderung, vorgenommen wurde.

- 127 Ist Artikel 12 dagegen dahin auszulegen, dass er ein bloßes Konsultationsverfahren einführt, so entbehrt die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 einer Rechtsgrundlage. Sie ist zwar bestandskräftig, da sie nicht rechtzeitig angefochten wurde, könnte dann aber nicht zu einer Änderung der Zuständigkeitsverteilung zwischen den Mitgliedstaaten und der Gemeinschaft führen, wie sie sich aus der einschlägigen Regelung in Bezug auf die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ergibt. In diesem Fall ist zweitens zu prüfen, ob die nationalen Genehmigungen für Arzneimittel, die von den Mitgliedstaaten freiwillig im Anschluss an ein Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 harmonisiert wurden, den gemäß den Bestimmungen des Kapitels III dieser Richtlinie erteilten Genehmigungen gleichgestellt werden können.

Die für die Entscheidung nach einem Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 zuständige Behörde

- 128 Es ist zu klären, ob die Befassung des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 (Artikel 31 des Kodexes) dazu führt, dass der Kommission die Zuständigkeit für die Entscheidung gemäß dem in Artikel 14 dieser Richtlinie vorgesehenen Entscheidungsverfahren verliehen wird, obwohl in Artikel 12 nur die Anwendung des in Artikel 13 geregelten Konsultationsverfahrens ausdrücklich vorgesehen ist. Zu diesem Zweck ist Artikel 12 der Richtlinie 75/319 nach einer Analyse der wichtigsten Bestimmungen über das Verfahren der gegenseitigen

Anerkennung anhand der Systematik des Kapitels III dieser Richtlinie auszulegen. In Anbetracht der Ungenauigkeit und der daraus resultierenden mangelnden Transparenz einiger Bestimmungen des Kapitels III der Richtlinie 75/319 ist eine eingehende Prüfung der Bestimmungen über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, auch wenn sie auf den vorliegenden Fall nicht anwendbar sind, für eine systematische Auslegung von Artikel 12 dieser Richtlinie unabdingbar.

- 129 Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass in dem durch Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 75/319 (Artikel 28 Absatz 4 des Kodexes) geschaffenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung die betroffenen Mitgliedstaaten die vom Referenzmitgliedstaat erteilte erste Genehmigung grundsätzlich innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt des Antrags und des von diesem Staat erstellten Beurteilungsberichts anerkennen, abgesehen von dem „Ausnahmefall“ des Artikels 10 Absatz 1 der Richtlinie (Artikel 29 Absatz 1 des Kodexes), in dem ein Mitgliedstaat die Anerkennung der ersten Genehmigung ablehnt.
- 130 In einem solchen Fall sieht Artikel 10 Absatz 2 der Richtlinie (Artikel 29 Absatz 2 des Kodexes) ein zweistufiges Verfahren vor. In einer ersten Stufe bemühen sich alle betroffenen Mitgliedstaaten „nach Kräften, eine Einigung über die im Hinblick auf den Antrag zu treffende Maßnahme zu erzielen“. Gelingt ihnen dies innerhalb der in der vorstehenden Randnummer genannten Frist nicht, so rufen sie in einer zweiten Stufe den Ausschuss an, „um das Verfahren des Artikels 13 zur Anwendung zu bringen“. Dieses Verfahren hat rein konsultativen Charakter.
- 131 Hieraus folgt: Während die Artikel 15 und 15a der Richtlinie 75/319 ausdrücklich die Anwendung der in den Artikeln 13 und 14 dieser Richtlinie geregelten Verfahren vorsehen, sieht Artikel 10 Absatz 2 nicht ausdrücklich ein gemeinschaftliches Schiedsverfahren für den Fall vor, dass es zu keiner Einigung zwischen den Mitgliedstaaten kommt. Es stellt sich daher die Frage, welche rechtliche Bedeutung diesem Fehlen einer ausdrücklichen Bezugnahme auf das Entscheidungsverfahren des Artikels 14 im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung beizumessen ist.

- 132 Hierzu ist festzustellen, dass der Zweck des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung einer Auslegung des Wortlauts von Artikel 10 Absatz 2 der Richtlinie 75/319 entgegensteht, die die Anwendung des in Artikel 14 vorgesehenen Verfahrens ausschließen würde. In der zwölften Begründungserwägung des Kodexes, die im Wesentlichen der vierten Begründungserwägung der Richtlinie 93/39 entspricht, mit der das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung eingeführt wurde, heißt es nämlich: „[E]ine von der zuständigen Behörde in einem Mitgliedstaat erteilte Genehmigung für ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat [sollte] von den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, sofern keine schwer wiegenden Gründe die Annahme rechtfertigen, dass die Genehmigung des betreffenden Arzneimittels ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte. Im Fall von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten über die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels sollte auf Gemeinschaftsebene eine wissenschaftliche Beurteilung der Angelegenheit vorgenommen werden, die zu einer einheitlichen Entscheidung über den strittigen Punkt führt, die für die betreffenden Mitgliedstaaten bindend ist. Diese Entscheidung sollte in einem raschen Verfahren erlassen werden, das eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten sicherstellt.“ Zudem bestätigt die achte Begründungserwägung der Verordnung Nr. 2309/93, dass nach der Richtlinie 93/39 bei einer solchen Unstimmigkeit zwischen den Mitgliedstaaten „die Angelegenheit durch eine bindende Gemeinschaftsentscheidung nach wissenschaftlicher Beurteilung der betreffenden Fragen [durch den Ausschuss] zu klären ist“.
- 133 Artikel 10 Absatz 2 der Richtlinie 75/319 ist daher in Verbindung mit der zwölften Begründungserwägung des Kodexes dahin auszulegen, dass die Mitgliedstaaten, wenn sie ihre Meinungsverschiedenheiten nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist beilegen, verpflichtet sind, ein Schiedsverfahren einzuleiten und den Ausschuss anzurufen, um die Verfahren der Artikel 13 und 14 dieser Richtlinie zur Anwendung zu bringen. In diesem Rahmen kommt die in der zwölften Begründungserwägung des Kodexes angesprochene enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten in der Durchführung des Regelungsverfahrens zum Ausdruck, in dem die Kommission vom Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel unterstützt wird, der sich nach Artikel 2b der Richtlinie 75/318 aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und in dem ein Vertreter der Kommission den Vorsitz führt.
- 134 Diese Auslegung steht mit dem Wortlaut der Artikel 13 und 14 der Richtlinie 75/319 in Einklang. Wie die Kommission ausführt, sieht Artikel 13 Absatz 5 vor, dass das Gutachten des Ausschusses nach Abschluss des Konsultationsverfahrens

nicht nur den betroffenen Mitgliedstaaten und Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, sondern auch ihr übermittelt wird. Während zudem in Artikel 13 Absatz 1 vorgesehen ist, dass der Ausschuss über die Angelegenheit berät und ein Gutachten abgibt, wenn „auf das in diesem Artikel beschriebene Verfahren Bezug genommen [wird]“, heißt es in Artikel 14 lediglich, dass die Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens einen Entscheidungsentwurf erstellt, wobei für den Erlass der Endentscheidung auf das Regelungsverfahren verwiesen wird. Daraus ist zu entnehmen, dass die in den Artikeln 13 und 14 der Richtlinie 75/319 vorgesehenen Verfahren beim Erlass einer Entscheidung der Gemeinschaft grundsätzlich automatisch aufeinander folgen sollen. In diesem Zusammenhang kann durch die teleologische und systematische Auslegung von Artikel 10 Absatz 2 dieser Richtlinie eine Lücke im Wortlaut von Artikel 10 geschlossen werden, die sich aus dem Fehlen einer ausdrücklichen Bezugnahme auf das Verfahren des Artikels 14 ergibt.

- 135 Überdies verleiht nur diese Auslegung den Bestimmungen über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung praktische Wirksamkeit. Insbesondere bestünde bei der Durchführung des durch Artikel 10 Absatz 2 der Richtlinie 75/319 geschaffenen zweistufigen Verfahrens die Gefahr, dass der zweiten Stufe, zu der es gerade im Fall des Fehlschlagens einer Einigung zwischen den Mitgliedstaaten in der ersten Stufe kommt, die Wirksamkeit genommen würde, wenn sie rein konsultativen Charakter hätte. Ferner würde, wenn man den konsultativen Charakter bejahen würde, obwohl die frühere Regelung bereits in bestimmten Fällen die zwingende Konsultation des Ausschusses vorsah, die mit der Richtlinie 93/39 eingeführte erste Stufe einer gegenseitigen Abstimmung vor der Befassung des Ausschusses dessen Konsultation nur verzögern. Im Hinblick auf die schrittweise Harmonisierung der Rechtsvorschriften über Arzneimittel ist die Einführung eines zweistufigen Verfahrens daher unter logischen Gesichtspunkten nur gerechtfertigt, wenn die zweite Stufe in einem die Mitgliedstaaten bindenden Schiedsverfahren besteht.

- 136 In diesem Zusammenhang ist ferner zu klären, ob Artikel 12 der Richtlinie 75/319 ebenso wie Artikel 10 Absatz 2 nach der Systematik des Kapitels III dieser Richtlinie und im Hinblick auf die verfolgten Ziele dahin ausgelegt werden kann, dass er implizit die Anwendung des in Artikel 14 geregelten Verfahrens vorsieht.

137 Der oben in Randnummer 10 wiedergegebene Artikel 12 wurde durch die Richtlinie 93/39 erheblich geändert. In der früheren (durch die Richtlinie 83/570 geänderten) Fassung lautete er:

„Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten können in besonderen Fällen von gemeinschaftlichem Interesse den Ausschuss befassen, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, über die Aussetzung, den Widerruf oder die Zurücknahme einer solchen Genehmigung entscheiden.“

138 Die durch die Richtlinie 93/39 vorgenommenen Änderungen von Artikel 12 lassen jedoch nicht den Schluss zu, dass mit dem geänderten Artikel ein Schiedsverfahren eingeführt wird. Sie bestanden ausschließlich darin, zum einen die zuvor den Mitgliedstaaten vorbehaltene Befugnis der Befassung des Ausschusses auf die Kommission und die Antragsteller oder die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erstrecken. Demgemäß geht aus dem Wortlaut von Artikel 12 nicht mehr ausdrücklich hervor, dass die Zuständigkeit für den Erlass der Endentscheidung bei den Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten liegt, was in Anbetracht der erweiterten Befassungsmöglichkeit des Ausschusses redaktionelle Gründe haben mag. Zum anderen wurde hervorgehoben, dass die Befassung des Ausschusses insbesondere zur Berücksichtigung der im Rahmen der Pharmakovigilanz gesammelten Informationen dienen kann. Überdies ist die Befassung nunmehr nicht nur vor einer Entscheidung über die Erteilung, Aussetzung oder Rücknahme einer Genehmigung möglich, sondern auch vor jeder Änderung der Bedingungen einer solchen Genehmigung.

139 Unter diesen Umständen ist die Kommission für den Erlass von Entscheidungen über nationale Genehmigungen für das Inverkehrbringen nach der Befassung des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 nur dann zuständig, wenn diese Zuständigkeit klar aus dem Zweck dieser Bestimmung abzuleiten ist oder ausdrücklich aus dem durch Kapitel III dieser Richtlinie geschaffenen System hervorgeht.

140 Im Gegensatz zu Artikel 10 Absatz 2 der Richtlinie 75/319, der sich auf das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung bezieht und daher im Einklang mit

dem speziell in der zwölften Begründungserwägung des Kodexes festgelegten Zweck dieses Verfahrens auszulegen ist, gehört Artikel 12 der Richtlinie 75/319 aber ebenso wie Artikel 11 nicht zu den Bestimmungen, die das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung betreffen. Für dieses gelten nämlich speziell die Artikel 9 und 10 hinsichtlich der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Artikel 15 und 15a hinsichtlich ihrer Verwaltung.

- 141 Überdies ermöglicht es Artikel 8 der Richtlinie 75/319 entgegen dem Vorbringen der Kommission nicht, Artikel 12 dieser Richtlinie dahin auszulegen, dass er ein gemeinschaftliches Schiedsverfahren einführt oder dass das vom Ausschuss abgegebene und u. a. den Mitgliedstaaten übermittelte Gutachten diese bindet. In Artikel 8 heißt es lediglich, dass der Ausschuss eingesetzt wird, um den Erlass gemeinsamer Entscheidungen der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Genehmigung von Arzneimitteln zu erleichtern. Die französische Fassung dieses Artikels — in der unter Wiederholung des früheren Wortlauts dieses Artikels vor dessen Änderung durch die Richtlinie 93/39 von einer „attitude commune“ gesprochen wird und die in diesem Punkt von den übrigen Sprachfassungen abweicht — enthält insoweit ein Redaktionsversehen.
- 142 Aus all diesen Gründen ist Artikel 12 der Richtlinie 75/319, der keine ausdrückliche Festlegung seines Anwendungsbereichs enthält, nach der Systematik des Kapitels III dieser Richtlinie im residualen Bereich der ausschließlichen Zuständigkeit der Mitgliedstaaten oder bei der Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels durch den Referenzmitgliedstaat (siehe oben, Randnrn. 115 und 116) anzuwenden. In diesem Zusammenhang ist es logisch, dass er lediglich die Möglichkeit der Befassung des Ausschusses gemäß Artikel 13 vorsieht. Die Mitgliedstaaten, die die bloße Befugnis zur Befassung des Ausschusses haben, können nämlich nicht implizit ihrer Zuständigkeit beraubt werden, wenn sie von dieser Befugnis Gebrauch machen oder wenn die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber einer Genehmigung den Ausschuss gemäß Artikel 12 befasst.
- 143 Insoweit kann entgegen dem Vorbringen der Beklagten der Begriff „Gemeinschaftsinteresse“, der den Anwendungsbereich von Artikel 12 der Richtlinie

75/319 bestimmt und der schon vor der Einführung gemeinschaftlicher Schiedsverfahren durch die Richtlinie 93/39 die Konsultation des Ausschusses gemäß diesem Artikel rechtfertigte, eine solche Zuständigkeitsübertragung ohne ausdrückliche dahin gehende Bestimmungen nicht legitimieren.

- 144 Auch der Wortlaut der Artikel 13 Absatz 5 und 14 Absatz 1 der Richtlinie 75/319, der bestätigt, dass das Konsultationsverfahren und das gemeinschaftliche Entscheidungsverfahren grundsätzlich aufeinander folgen sollen (siehe oben, Randnr. 134), gestattet es für sich genommen nicht, Artikel 12 dahin auszulegen, dass er ein gemeinschaftliches Schiedsverfahren schafft. Die genannten Bestimmungen der Artikel 13 und 14, auf die sich die Beklagte beruft, haben nämlich rein verfahrenstechnischen Charakter. Mangels einer Bestimmung, die ausdrücklich eine Zuständigkeitsübertragung auf die Gemeinschaft vorsieht, liefern sie daher keinen Anhaltspunkt für die Auslegung von Artikel 12 der Richtlinie 75/319. Nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 betrifft die automatische Verknüpfung des Konsultationsverfahrens und des Entscheidungsverfahrens, die in den Artikeln 13 Absatz 5 und 14 Absatz 1 der Richtlinie zum Ausdruck kommt, speziell das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, das Gegenstand dieses — im Übrigen im Kodex als Kapitel 4 des Titels III mit „Gegenseitige Anerkennung der Genehmigungen“ überschriebenen — Kapitels ist.
- 145 Ferner liefert der Umstand, dass Artikel 15a Absatz 2 der Richtlinie 75/319 einen Mitgliedstaat ermächtigt, in Ausnahmefällen „unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 12“ das Inverkehrbringen eines Arzneimittels bis zu einer endgültigen Entscheidung auszusetzen, keinen Anhaltspunkt für die Auslegung von Artikel 12.
- 146 Schließlich wird nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 der Wesensunterschied zwischen den durch die Artikel 11 und 12 geschaffenen Verfahren einerseits und dem durch Artikel 10 Absatz 2 geschaffenen Schiedsverfahren andererseits auch durch die erheblichen Unterschiede zwischen den dem Ausschuss zu übermittelnden Unterlagen bestätigt. Während der Ausschuss im Rahmen des Schiedsverfahrens alle in Artikel 4 der Richtlinie 65/65 aufgeführten Unterlagen und Informationen erhält, sehen die Artikel 11 und 12 le-

diglich vor, dass die Mitgliedstaaten und die für das Inverkehrbringen des Arzneimittels verantwortliche Person dem Ausschuss alle verfügbaren Informationen über die betreffende Angelegenheit übermitteln. Dies bestätigt den rein konsultativen Charakter der durch die Artikel 11 und 12 geschaffenen Verfahren.

147 Folglich kann Artikel 12 nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 und den mit ihr verfolgten Zielen nicht dahin ausgelegt werden, dass er die Kommission implizit ermächtigt, eine bindende Entscheidung gemäß dem Verfahren des Artikels 14 zu erlassen.

148 Da im vorliegenden Fall die Entscheidung vom 9. Dezember 1996 jedoch von den betreffenden Mitgliedstaaten durchgeführt wurde, ist zu prüfen, ob die von ihnen im Anschluss an die Konsultation des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 harmonisierten Genehmigungen nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie gleichwohl den gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erlassenen Genehmigungen für das Inverkehrbringen gleichgestellt werden können (siehe oben, Randnr. 127).

Einstufung der von den Mitgliedstaaten im Anschluss an das Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 harmonisierten nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen

149 Das in Kapitel III der Richtlinie 75/319 geschaffene Harmonisierungssystem beruht, wie bereits festgestellt (siehe oben, Randnrn. 115 und 128 bis 135), auf dem Grundsatz der gegenseitigen Anerkennung, verbunden mit bindenden Schiedsverfahren. In diesem Rahmen fallen die entsprechend einem Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie harmonisierten nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen grundsätzlich nicht unter den Begriff der gemäß den Bestimmungen des Kapitels III erteilten Genehmigung in Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie.

- 150 Wie bereits ausgeführt (siehe oben, Randnrn. 136 bis 147), wird durch Artikel 12 der Richtlinie 75/319 für den Bereich der Zuständigkeit der Mitgliedstaaten ein rein konsultatives Verfahren mit freiwilligem Charakter geschaffen, das zudem nicht nur von den betroffenen Mitgliedstaaten, sondern auch von der Kommission oder dem Antragsteller oder dem Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eingeleitet werden kann. In diesem Zusammenhang steht mangels einer ausdrücklichen Bestimmung der in Artikel 5 Absatz 1 EG aufgestellte Grundsatz, dass die Gemeinschaft innerhalb der Grenzen der ihr zugewiesenen Befugnisse tätig wird, einer Auslegung von Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319 entgegen, nach der die Harmonisierung bestimmter Genehmigungen entsprechend einem nicht bindenden Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie dazu führen könnte, dass die betreffenden Mitgliedstaaten ihre Zuständigkeit verlieren, weil beim Erlass jeder nachfolgenden Entscheidung über die Aussetzung oder die Rücknahme dieser Genehmigungen das in Artikel 15a vorgesehene Schiedsverfahren zur Anwendung käme.
- 151 Ferner ist darauf hinzuweisen, dass weder in der Präambel der Richtlinie 93/39 noch in Kapitel III der Richtlinie 75/319 unter den mit ihnen verfolgten Zielen der von der Kommission angeführte Gedanke einer Aufrechterhaltung der Harmonisierung allgemein genannt ist. Nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 liegt dieser Gedanke nur der speziellen Zielsetzung des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugrunde und kam in der Einführung der Schiedsverfahren zum Ausdruck, die in den Artikeln 15 und 15a dieser Richtlinie in Bezug auf die Verwaltung der im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgesehen sind.
- 152 In diesem Zusammenhang ist es entgegen dem Vorbringen der Kommission nicht möglich, Artikel 15a Absatz 1 in Verbindung mit Artikel 12 der Richtlinie 75/319 analog zu Artikel 15b dieser Richtlinie auszulegen, der lautet:

„Die Artikel 15 und 15a gelten entsprechend für Arzneimittel, die von den Mitgliedstaaten aufgrund eines Gutachtens des Ausschusses gemäß Artikel 4 der Richtlinie 87/22/EWG vor dem 1. Januar 1995 genehmigt worden sind.“

- 153 Die Einfügung von Artikel 15b in Kapitel III der Richtlinie 75/319 hängt nämlich mit der Besonderheit des Bereiches technologisch hochwertiger Arzneimittel zusammen, für den seit dem 1. Januar 1995 die Verordnung Nr. 2309/93 gilt, mit der das zentralisierte Gemeinschaftsverfahren geschaffen wurde. Darin kommt ausdrücklich der Wille zum Ausdruck, die Verwaltung dieser Arzneimittel übergangsweise einer gemeinschaftlichen Schiedsregelung zu unterstellen, wenn sie gemäß der Richtlinie 87/22 genehmigt wurden, die zum 1. Januar 1995 durch die Richtlinie 93/41/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. L 214, S. 14) aufgehoben wurde. Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass mit der Richtlinie 87/22 nach ihrer siebten Begründungserwägung im Hinblick auf die Herbeiführung einheitlicher Entscheidungen in der ganzen Gemeinschaft ein Gemeinschaftsmechanismus geschaffen wurde, der sicherstellt, dass vor einzelstaatlichen Entscheidungen die notwendige Konzertierung stattfindet. Dieses Verfahren war eingeführt worden, weil die in der Richtlinie 75/319 in der Fassung der Richtlinie 83/570 vorgesehenen Verfahren zur Koordinierung der einzelstaatlichen Entscheidungen als nicht ausreichend angesehen wurden, um technologisch hochwertigen Arzneimitteln in der Gemeinschaft den für sie erforderlichen großen einheitlichen Markt zu sichern (dritte und fünfte Begründungserwägung der Richtlinie 87/22).
- 154 Unter diesen Umständen kann keine Analogie zwischen den gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 harmonisierten Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den im Rahmen der Richtlinie 87/22 erteilten Genehmigungen hergestellt werden. Letztere unterliegen übergangsweise der Regelung in den Artikeln 15 und 15a der Richtlinie 75/319, um den Erlass der für die Entwicklung technologisch hochwertiger Arzneimittel erforderlichen einheitlichen Entscheidungen nach dem Inkrafttreten des zentralisierten Gemeinschaftsverfahrens in diesem Bereich zu gewährleisten.
- 155 Aus all diesen auf der Systematik der Richtlinie 75/319 beruhenden Gründen kann der Begriff der gemäß den Bestimmungen des Kapitels III dieser Richtlinie erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen in Artikel 15a Absatz 1 nicht dahin ausgelegt werden, dass er auch die im Anschluss an das Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 harmonisierten Genehmigungen umfasst. Die angefochtenen Entscheidungen entbehren daher der Rechtsgrundlage, und der Klagegrund der Unzuständigkeit der Kommission ist begründet.

- 156 Überdies wären die angefochtenen Entscheidungen, selbst wenn die Kommission für ihren Erlass zuständig gewesen wäre, gleichwohl wegen Verstoßes gegen Artikel 11 der Richtlinie 65/65 rechtswidrig. Hierzu stellt das Gericht die folgenden Erwägungen an.

2. Zur Auslegung der in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 genannten Voraussetzungen für die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln

Zusammenfassung des Vorbringens der Parteien

- 157 Die Klägerinnen machen geltend, die angefochtenen Entscheidungen verstießen in dreifacher Weise gegen Artikel 11 der Richtlinie 65/65. Erstens verletzten sie die dort vorgesehene Beweislastregelung. Nach Artikel 11 obliege der Nachweis fehlender therapeutischer Wirksamkeit oder der Schädlichkeit eines zugelassenen Stoffes der zuständigen Behörde. Außerdem müsse im Fall der Rücknahme der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels die fehlende therapeutische Wirksamkeit oder die Schädlichkeit dieses Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zweifelsfrei feststehen, während bei einem Genehmigungsantrag eine unzureichende Begründung und auch ein Meinungsstreit unter Wissenschaftlern zur Versagung der Genehmigung führen könnten. Im vorliegenden Fall hätten sich der Ausschuss und die Kommission auf bloße Zweifel gestützt und die Beweislast auf die Inhaber der Genehmigungen für die betreffenden Arzneimittel verlagert.
- 158 Zweitens sind die Klägerinnen in den Rechtsachen T-74/00 und T-137/00 der Meinung, Artikel 11 der Richtlinie 65/65 sehe keine Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor.

- 159 Drittens tragen alle Klägerinnen vor, das Kriterium der Langzeitwirkung, auf das die angefochtenen Entscheidungen abstellten, werde nicht durch neue wissenschaftliche Daten gestützt, die die Rücknahme der Genehmigungen der fraglichen Arzneimittel rechtfertigten.
- 160 Nach Ansicht der Klägerinnen in den Rechtssachen T-74/00 und T-141/00 werden durch dieses Kriterium Langzeitmedikamente mit den Wirkstoffen Orlistat und Sibutramin begünstigt, zwei neuen Stoffen, die erst seit kurzem zugelassen und noch nicht hinreichend getestet worden seien. Dagegen stelle Amfepramon eine bekannte Alternative ohne unerwünschte Nebenwirkungen dar.
- 161 In der mündlichen Verhandlung haben alle Klägerinnen ferner darauf hingewiesen, dass es nach Erlass der angefochtenen Entscheidungen auf dem Markt der Gemeinschaft nur noch zwei Stoffe zur Behandlung von Fettleibigkeit gebe, und zwar Orlistat und Sibutramin. Die gegen die Voraussetzungen von Artikel 11 der Richtlinie 65/65 verstoßende Rücknahme der Genehmigungen für die hier in Rede stehenden Arzneimittel liege daher in Anbetracht der Schwere der mit Fettleibigkeit verbundenen Erkrankungen nicht im Interesse des Schutzes der öffentlichen Gesundheit. Amfepramon-haltige Arzneimittel seien im Übrigen in den Vereinigten Staaten weiterhin zugelassen, und die FDA habe die Zulassung von Phentermin-haltigen Arzneimitteln erneuert.
- 162 Die Kommission macht erstens geltend, die neuesten wissenschaftlichen Daten rechtfertigten im vorliegenden Fall entgegen dem Vorbringen der Klägerinnen eine andere Beurteilung der Wirksamkeit der fraglichen Stoffe als im Gutachten des Ausschusses vom 17. Juli 1996. Der Ausschuss habe in seinen den angefochtenen Entscheidungen beigefügten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der neue Gesichtspunkt gegenüber den Tatsachen, über die er 1996 verfügt habe, in der Änderung der wissenschaftlichen Kriterien beim Kampf gegen Fettleibigkeit bestehe. Insoweit gehe aus den Leitlinien des Ausschusses hervor, dass aufgrund des chronischen Charakters dieser

Erkrankung die therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von Fettleibigkeit eine wesentliche und langfristige (mindestens ein Jahr lang) Verringerung des Körpergewichts erfordere. Dieses Kriterium der Langzeitwirkung werde auch in der schottischen Leitlinie vom November 1996, in der Leitlinie des Royal College of Physicians vom Dezember 1998 und in der Leitlinie der American Society for Clinical Nutrition von 1998 aufgestellt, die einen breiten medizinischen Konsens widerspiegeln.

163 Die im ersten, allgemeinen Erwägungen zur Behandlung von Fettleibigkeit gewidmeten Teil der Leitlinien des Ausschusses erwähnten aktuellen wissenschaftlichen Normen seien im vorliegenden Fall anwendbar. Dagegen beträfen die speziellen, aber nicht bindenden Empfehlungen zu klinischen Versuchen, die den zweiten Teil dieser Leitlinien darstellten, nicht die Arzneimittel, für die bereits eine Genehmigung erteilt worden sei, und seien im vorliegenden Fall nicht angewandt worden.

164 Überdies haben der Ausschuss in seiner Stellungnahme, die dem Gericht von der Kommission in Beantwortung schriftlicher Fragen übermittelt wurde, und die Sachverständige Saint-Raymond, von der die Kommission in der mündlichen Verhandlung unterstützt wurde, bestätigt, dass das im vorliegenden Fall herangezogene Kriterium der Langzeitwirkung nicht auf neuen Informationen oder wissenschaftlichen Daten beruht habe. Der Ausschuss habe seine Bewertung im Jahr 1999 auf die schon 1996 verfügbaren wissenschaftlichen Daten gestützt, da es in der Zwischenzeit nur zwei neue Studien zu Amfepramon und Phentermin gegeben habe, die wegen ihrer geringen Qualität keinen Mehrwert gebracht hätten. Die neuen wissenschaftlichen Gesichtspunkte hätten im vorliegenden Fall in einem neuen, in den genannten Leitlinien zum Ausdruck kommenden Konsens unter Medizinern bestanden, wonach die betreffenden Stoffe nicht mehr als wirksam angesehen werden könnten. Solche Fortschritte in der wissenschaftlichen Beurteilung einer Behandlung, die zu deren Aufgabe führten, gebe es häufig. Beispielsweise werde Streptomycin, das möglicherweise weiterhin gegen Tuberkulosebakterien wirke, bei der Behandlung von Tuberkulose nicht mehr angewandt, weil unter Medizinern anerkannt sei, dass andere Arzneimittel vorzuziehen seien.

- 165 In diesem Zusammenhang räumt die Kommission ein, dass sie nach Artikel 11 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 zu beweisen habe, dass die therapeutische Wirksamkeit der betreffenden Stoffe fehle. Im vorliegenden Fall habe sie entgegen dem Vorbringen der Klägerinnen nicht die Auffassung vertreten, dass diese nachzuweisen hätten, dass die Arzneimittel, die die fraglichen Stoffe enthielten, eine Langzeitwirkung hätten. Die Schlussfolgerung des Ausschusses, dass die untersuchten Stoffe keine Langzeitwirkung hätten, beruhe nicht auf bloßen Zweifeln. Aus seinen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen, die den angefochtenen Entscheidungen beigelegt seien, ergebe sich im Gegenteil, dass der Ausschuss die therapeutischen Wirkungen der fraglichen Stoffe anhand der ihm zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten analysiert habe und zu dem Ergebnis gekommen sei, dass ihre Wirksamkeit fehle, weil sie nur zu mäßigen und kurzfristigen Gewichtsverlusten zu führen schienen. Es gebe nämlich keine kontrollierte Studie, die belege, dass diese Gewichtsverluste eine langfristige relevante Auswirkung auf das Körpergewicht hätten oder im Rahmen der Behandlung von Fettleibigkeit einen klinischen Vorteil böten. In der mündlichen Verhandlung hat die Kommission hervorgehoben, dass der Ausschuss nicht die Aufgabe habe, wissenschaftliche Studien durchzuführen, um zusätzliche Informationen zu erlangen.
- 166 Im vorliegenden Fall könne nicht davon ausgegangen werden, dass die Kurzzeitwirkung der betreffenden Stoffe zu einem langfristigen Vorteil führen könne, weil die anfängliche Gewichtsabnahme, wie der Ausschuss in seinen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen ausgeführt habe, eine rasche erneute Zunahme des Körpergewichts bei Beendigung der Behandlung nicht verhindere. In der Rechtssache T-141/00 weist die Kommission darauf hin, dass nach neueren klinischen Studien andere Arzneimittel zur Behandlung von Fettleibigkeit wie „Xenical“ (mit dem Wirkstoff Orlistat) und „Reductil/Zelium/Reduxade“ (mit dem Wirkstoff Sibutramin) dagegen nach einer einjährigen Behandlung zufriedenstellende Gewichtsverringerungen ermöglichten, ohne dabei zu einer übermäßigen Gewichtsabnahme zu führen. Eine Behandlung mit „Xenical“, das in der Gemeinschaft seit dem 29. Juli 1998 zugelassen sei, könne über zwei Jahre stattfinden. Es habe gewisse, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen und berge kein Abhängigkeitsrisiko. Die Arzneimittel „Reductil/Zelium/Reduxade“, die in Deutschland seit Januar 1999 zugelassen seien, könnten bis zu zwölf Monate angewandt werden.
- 167 In der Stellungnahme, die die Kommission dem Gericht in Beantwortung einer schriftlichen Frage des Gerichts übermittelt hat, gibt der Ausschuss jedoch an, er

habe die Nutzen-Risiko-Bilanz der betreffenden Anorektika allein anhand ihrer individuellen Eigenschaften beurteilt, ohne die Existenz anderer Stoffe zu berücksichtigen. Seine Schlussfolgerungen beruhten insbesondere nicht auf einem Vergleich der Wirksamkeit dieser Anorektika mit der Wirksamkeit von Arzneimitteln, die über längere Zeit angewandt werden könnten. Insoweit hat die Sachverständige, von der die Kommission in der mündlichen Verhandlung unterstützt wurde, auf Frage des Gerichts bestätigt, dass der Ausschuss bei der Erstellung seiner endgültigen Gutachten zu den betreffenden Stoffen nicht über vergleichende Studien dieser Stoffe, von Sibutramin und von Orlistat verfügt habe. Sie hat ausgeführt, der Ausschuss verlange in einigen Fällen vergleichende Studien, um die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels zu beurteilen, wenn es bereits ein Arzneimittel mit nachgewiesenem medizinischen Nutzen gebe, dessen Wirksamkeit anerkannt sei und das ein akzeptables Sicherheitsniveau habe. Dagegen sei eine solche Forderung im vorliegenden Fall nicht gerechtfertigt gewesen, da es sich um eine Neubewertung alter Arzneimittel handle, die seit mehr als fünfzehn oder zwanzig Jahren aufgrund der damals geltenden wissenschaftlichen Kriterien zugelassen seien. Eine vergleichende Prüfung hätte nämlich neue Studien dieser Arzneimittel gemäß den aktuellen Standards erfordert. Schließlich hat der Ausschuss in Bezug auf Sibutramin ausgeführt, nach der ersten Zulassung dieses Stoffes in Deutschland im Januar 1999 sei er gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen worden. Am 26. März 2001 sei dann eine Entscheidung der Kommission gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 ergangen, mit der die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit diesem Wirkstoff von einer Reihe von Bedingungen abhängig gemacht worden sei. Im März 2002 sei aus Sicherheitsgründen ein Verfahren zur Rücknahme dieser Genehmigungen gemäß Artikel 36 des Kodexes (der auf Artikel 15a der Richtlinie 75/319 zurückgehe) eingeleitet worden.

168 Zweitens weist die Beklagte die Ansicht zurück, dass die Arzneimittel, die die hier umstrittenen Stoffe enthielten, bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unbedenklich seien. Sie führt aus, die vom Ausschuss im Jahr 1999 festgestellten Risiken seien schon in der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 berücksichtigt worden.

169 Die nach den aktuellen wissenschaftlichen Kriterien unzureichende therapeutische Wirksamkeit der die fraglichen Stoffe enthaltenden Arzneimittel sei im

Einklang mit Artikel 11 der Richtlinie 65/65 gegen die mit dieser Art von Stoffen verbundenen „unveränderten, aber unbestreitbaren Risiken“ abgewogen worden, was den Ausschuss zu der Schlussfolgerung bewogen habe, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig sei.

Würdigung durch das Gericht

- ¹⁷⁰ Zunächst ist der rechtliche Rahmen zu bestimmen, in den sich die Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen einfügt, bevor speziell die Vereinbarkeit der angefochtenen Entscheidungen mit den in der anwendbaren Regelung aufgestellten Rücknahmevoraussetzungen geprüft wird.

Kriterien für die Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und Beweislastregelung

- ¹⁷¹ Die materiellen Voraussetzungen für die Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind ausschließlich in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 geregelt. Dies ergibt sich aus Artikel 21 dieser Richtlinie, wonach die Genehmigung für das Inverkehrbringen nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen versagt, ausgesetzt oder widerrufen werden kann (in diesem Sinne auch Urteil des Gerichtshofes vom 7. Dezember 1993 in der Rechtssache C-83/92, Pierrel u. a., Slg. 1993, I-6419, Randnrn. 21 bis 23).
- ¹⁷² Aus Artikel 11 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 geht ausdrücklich hervor, dass die zuständige Behörde die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels auszusetzen oder zu widerrufen hat, wenn sich herausstellt, dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch schädlich oder unwirksam ist oder dass es nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist.

- 173 Die genannten Voraussetzungen für die Rücknahme einer Genehmigung sind im Einklang mit dem in der Rechtsprechung aufgestellten allgemeinen Grundsatz auszulegen, dass dem Schutz der öffentlichen Gesundheit gegenüber wirtschaftlichen Erwägungen unbestreitbar vorrangige Bedeutung beizumessen ist (vgl. u. a. Beschluss des Gerichtshofes vom 12. Juli 1996 in der Rechtssache C-180/96 R, Vereinigtes Königreich/Kommission, Slg. 1996, I-3903, Randnr. 93, und Urteil des Gerichtshofes vom 17. Juli 1997 in der Rechtssache C-183/95, Affish, Slg. 1997, I-4315, Randnr. 43).
- 174 Im Rahmen der Erteilung und Verwaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln gebietet dieser Grundsatz erstens die ausschließliche Berücksichtigung von Erwägungen zum Gesundheitsschutz, zweitens die Neubewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz eines Arzneimittels, wenn neue Daten Zweifel an seiner Wirksamkeit oder seiner Sicherheit wecken, und drittens die Anwendung der Beweislastregelung gemäß dem von der Kommission implizit angeführten Grundsatz der Vorsorge (siehe oben, Randnr. 165), der die logische Folge insbesondere des Grundsatzes des Vorrangs der Erfordernisse des Gesundheitsschutzes vor wirtschaftlichen Interessen ist.

— Ausschließliche Berücksichtigung von Erwägungen zum Gesundheitsschutz bei Entscheidungen über die Genehmigung von Arzneimitteln

- 175 Der allgemeine Grundsatz des Vorrangs des Schutzes der öffentlichen Gesundheit ist für den Bereich der Humanarzneimittel ausdrücklich in der ersten Begründungserwägung der Richtlinie 65/65 (zweite Begründungserwägung des Kodexes) verankert, wonach alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung und des Vertriebs von Arzneimitteln „in erster Linie dem Schutz der öffentlichen Gesundheit dienen“ müssen, und in der dritten Begründungserwägung der Richtlinie 93/39, in der es heißt: „Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und der Arzneimittelverbraucher müssen Entscheidungen über die Genehmigung von Arzneimitteln ausschließlich auf den Kriterien der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit basieren. Diese Kriterien sind durch die Richtlinie 65/65/EWG... harmonisiert worden.“

- 176 Diese Bestimmungen bestätigen, dass bei der Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 5 der Richtlinie 65/65 (Artikel 26 des Kodexes), bei der Verlängerung einer solchen Genehmigung gemäß Artikel 10 Absatz 1 dieser Richtlinie (Artikel 24 des Kodexes) und im Rahmen der Verwaltung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 11 der Richtlinie (Artikel 116 des Kodexes) nur Erwägungen im Zusammenhang mit dem Schutz der öffentlichen Gesundheit berücksichtigt werden dürfen.
- 177 Insbesondere kann sich der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, die nach Artikel 10 der Richtlinie 65/65 fünf Jahre gültig ist und für jeweils weitere fünf Jahre verlängert werden kann, angesichts des damit anerkannten Vorrangs des Schutzes der öffentlichen Gesundheit nicht auf den Grundsatz der Rechtssicherheit berufen, um einen speziellen Schutz seiner Interessen während des Zeitraums der Gültigkeit der Genehmigung geltend zu machen, wenn die zuständige Behörde in rechtlich hinreichender Weise nachweist, dass dieses Arzneimittel in Anbetracht der Fortentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse und neuer Daten, die insbesondere im Rahmen der Pharmakovigilanz gesammelt wurden, eines der in Artikel 11 dieser Richtlinie aufgestellten Kriterien nicht mehr erfüllt.

— Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Licht neuer Daten

- 178 Bei jeder Beurteilung eines Arzneimittels hängt der Grad der Schädlichkeit, den die zuständige Behörde als akzeptabel ansehen kann, konkret vom Nutzen ab, den das Arzneimittel haben soll. Wie der siebten Begründungserwägung der Richtlinie 75/318 zu entnehmen ist, können die Begriffe „Schädlichkeit“ und „therapeutische Wirksamkeit“ nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft zu beurteilen ist. Diese Bestimmung wird im Übrigen in der siebten Begründungserwägung des Kodexes aufgegriffen; dies bestätigt, dass das Erfordernis einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels

nicht nur die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen betrifft, sondern entgegen dem Vorbringen der Klägerinnen insbesondere auch im Rahmen eines Verfahrens zur Rücknahme einer solchen Genehmigung gilt. Zudem hebt der Richtliniengeber in der Einleitung des Anhangs der Richtlinie 75/318 im Wesentlichen hervor, dass den zuständigen Behörden nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen „zwecks Kontrolle der Nutzen-Risiko-Bewertung“ alle neuen Angaben oder Informationen vorzulegen sind.

- 179 In diesem Zusammenhang beschränkt sich der von der Kommission am 26. November 2001 vorgelegte Vorschlag für eine Richtlinie zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung des Kodexes (KOM [2001] 404 endg.), in dem die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in Artikel 116 des Kodexes (der Artikel 11 der Richtlinie 65/65 entspricht) ausdrücklich erwähnt wird, entgegen dem Vorbringen der Klägerinnen auf die Aufzählung der in diesem Artikel in seiner gegenwärtigen Fassung genannten Voraussetzungen.
- 180 Daraus folgt insbesondere, dass die Gründe, die eine zuständige Behörde veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels aufrechtzuerhalten, obwohl es bestimmte schädliche Wirkungen hat, wegfallen können, wenn diese Behörde zu der Auffassung gelangt, dass der eine solche Genehmigung rechtfertigende Nutzen, d. h. die therapeutische Wirksamkeit, nicht mehr vorhanden ist, so dass das betreffende Arzneimittel kein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis mehr aufweist (vgl. Beschluss Kommission/Trenker, Randnr. 67).

— Beweislastregelung im Zusammenhang mit dem Vorsorgegrundsatz

- 181 Im Übrigen ist es bei wissenschaftlicher Ungewissheit Sache der zuständigen Behörde, das betreffende Arzneimittel im Einklang mit dem Vorsorgegrundsatz zu

beurteilen. Daher sind Ursprung und Inhalt dieses Grundsatzes darzustellen, bevor auf seine Auswirkung auf die Beweislastregelung im Rahmen des Systems der vorherigen Genehmigung von Arzneimitteln eingegangen wird.

- 182 Der Vorsorgegrundsatz ist für den Bereich der Umwelt ausdrücklich in Artikel 174 Absatz 2 EG verankert, der ihm bindende Wirkung verleiht. Überdies gehört nach Artikel 174 Absatz 1 EG der Schutz der menschlichen Gesundheit zu den Zielen der Umweltpolitik der Gemeinschaft.
- 183 Auch wenn der Vorsorgegrundsatz im EG-Vertrag nur im Zusammenhang mit der Umweltpolitik erwähnt wird, hat er somit einen umfassenderen Anwendungsbereich. Um ein hohes Niveau des Schutzes der Gesundheit, der Sicherheit der Verbraucher und der Umwelt zu gewährleisten, kommt er in allen Tätigkeitsbereichen der Gemeinschaft zur Anwendung. Insbesondere gehört nach Artikel 3 Buchstabe p EG zu den Politiken und Tätigkeiten der Gemeinschaft ein „Beitrag zur Erreichung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus“. Ebenso zielt Artikel 153 EG auf ein hohes Verbraucherschutzniveau ab, und nach Artikel 174 Absatz 2 EG wird mit der Umweltpolitik der Gemeinschaft ein hohes Schutzniveau verfolgt. Außerdem werden die mit diesem hohen Niveau des Schutzes der Umwelt und der menschlichen Gesundheit verbundenen Erfordernisse in den Artikeln 6 EG und 152 Absatz 1 EG ausdrücklich in die Festlegung und Durchführung aller Gemeinschaftspolitiken und -maßnahmen einbezogen.
- 184 Folglich kann der Vorsorgegrundsatz als allgemeiner Grundsatz des Gemeinschaftsrechts bezeichnet werden, der die zuständigen Behörden verpflichtet, geeignete Maßnahmen zu treffen, um bestimmte potenzielle Risiken für die

öffentliche Gesundheit, die Sicherheit und die Umwelt auszuschließen, indem sie den mit dem Schutz dieser Interessen verbundenen Erfordernissen Vorrang vor wirtschaftlichen Interessen einräumen. Da die Gemeinschaftsorgane in ihrem gesamten Tätigkeitsbereich für den Schutz der öffentlichen Gesundheit, der Sicherheit und der Umwelt verantwortlich sind, kann der Vorsorgegrundsatz als eigenständiger Grundsatz angesehen werden, der sich aus den oben genannten Bestimmungen des EG-Vertrags ergibt.

- 185 Im Bereich des Schutzes der öffentlichen Gesundheit bedeutet der Vorsorgegrundsatz nach gefestigter Rechtsprechung, dass die Organe, wenn Ungewissheit hinsichtlich der Existenz oder des Umfangs von Risiken für die Gesundheit von Menschen besteht, Vorsorgemaßnahmen treffen können, ohne abwarten zu müssen, bis das tatsächliche Bestehen und die Schwere dieser Risiken in vollem Umfang dargelegt sind (Urteil des Gerichtshofes vom 5. Mai 1998 in der Rechtssache C-180/96, Vereinigtes Königreich/Kommission, Slg. 1998, I-2265, Randnr. 99, und Urteil des Gerichts vom 16. Juli 1998 in der Rechtssache T-199/96, Bergaderm und Goupil/Kommission, Slg. 1998, II-2805, Randnr. 66). Vor der Anerkennung des Vorsorgegrundsatzes durch die Rechtsprechung auf der Grundlage der Bestimmungen des EG-Vertrags wurde er im Rahmen der Prüfung der Verhältnismäßigkeit implizit angewandt (in diesem Sinne auch Beschluss Vereinigtes Königreich/Kommission, C-180/96 R, Randnrn. 73 bis 78, und Beschluss des Präsidenten des Gerichts vom 13. Juli 1996 in der Rechtssache T-76/96 R, The National Farmers' Union u. a./Kommission, Slg. 1996, II-815, Randnrn. 82 bis 93, speziell Randnr. 89).
- 186 Erlaubt es die wissenschaftliche Beurteilung nicht, das Vorliegen des Risikos mit hinreichender Gewissheit festzustellen, so hängt der Rückgriff auf den Vorsorgegrundsatz im Allgemeinen davon ab, welches Schutzniveau die zuständige Behörde in Ausübung ihres Ermessens gewählt hat (zur Unterscheidung zwischen dem wissenschaftlichen Gutachten einerseits und dieser Ermessensausübung durch die zuständige Behörde andererseits vgl. Urteil des Gerichtshofes vom 24. November 1993 in der Rechtssache C-405/92, Mondiet, Slg. 1993, I-6133, Randnr. 31, und die Schlussanträge von Generalanwalt Gulmann in dieser Rechtssache, Nr. 28). Diese Wahl muss jedoch mit dem Grundsatz des Vorrangs des Schutzes der öffentlichen Gesundheit, der Sicherheit und der Umwelt vor wirtschaftlichen Interessen sowie mit dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit und dem Diskriminierungsverbot in Einklang stehen.

- 187 Im Gemeinschaftssystem der vorherigen Genehmigung von Arzneimitteln übt die zuständige Behörde ihr Ermessen grundsätzlich bei der Prüfung des Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels im Rahmen der Abwägung des Nutzens und der Risiken dieses Arzneimittels aus — vorbehaltlich der Möglichkeit, diese Beurteilung später im Licht neuer wissenschaftlicher Daten zu überdenken.
- 188 Was speziell die in diesem System geltende Beweislast betrifft, so hat das Unternehmen, das die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels beantragt, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels insbesondere anhand von Versuchen gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 75/318 nachzuweisen.
- 189 Bei der späteren Prüfung des Antrags auf Verlängerung einer Genehmigung, deren Gültigkeit nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 auf fünf Jahre begrenzt ist, wird die Beurteilung des Arzneimittels nach diesem Artikel auf der Grundlage des Standes der Angaben zur Pharmakovigilanz und der übrigen für die Arzneimittelüberwachung maßgebenden Informationen durchgeführt.
- 190 Überdies ergibt sich aus Artikel 10 Absatz 2 dieser Richtlinie, dass eine Genehmigung nur „[i]n Ausnahmefällen und nach Konsultation mit dem Antragsteller“ von bestimmten spezifischen Verpflichtungen abhängig gemacht werden kann, zu denen u. a. die Durchführung ergänzender Studien nach Erteilung der Genehmigung gehört. Entscheidungen in diesen Ausnahmefällen dürfen nur aus den in Teil 4 Abschnitt G des Anhangs der Richtlinie 75/318 genannten objektiven und nachprüfbaren Gründen getroffen werden, d. h. insbesondere dann, wenn es dem Antragsteller der Genehmigung für das Inverkehrbringen beim jeweiligen Stand der Wissenschaft nicht möglich ist, vollständige Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu erteilen.

- 191 In diesem System ist der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels abgesehen von dem in Artikel 10 Absatz 2 der Richtlinie 65/65 geregelten Sonderfall nicht verpflichtet, während des Zeitraums der Gültigkeit dieser Genehmigung den Beweis für die Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu erbringen. Wie die Kommission anerkennt, ist es unbestreitbar Sache der zuständigen Behörde, das Vorliegen einer der in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 genannten alternativen Voraussetzungen für die Rücknahme, die Änderung oder die Aussetzung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erbringen. Entgegen dem Vorbringen der Klägerinnen kann die Tatsache, dass bei wissenschaftlicher Ungewissheit vernünftige Zweifel an der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit eines Arzneimittels eine Vorsorgemaßnahme rechtfertigen können, einer Umkehr der Beweislast nicht gleichgestellt werden.
- 192 Der Vorsorgegrundsatz gebietet nämlich, eine Genehmigung für das Inverkehrbringen auszusetzen oder zurückzunehmen, wenn neue Daten vorliegen, die ernste Zweifel an der Sicherheit des betreffenden Arzneimittels oder an seiner Wirksamkeit wecken, und wenn diese Zweifel zu einer ungünstigen Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieses Arzneimittels führen (siehe oben, Randnr. 178). In diesem Zusammenhang kann sich die zuständige Behörde darauf beschränken, im Einklang mit den allgemeinen Beweislastregeln ernsthafte und stichhaltige Anhaltspunkte zu liefern, die, ohne die wissenschaftliche Ungewissheit zu beseitigen, vernünftige Zweifel an der Unbedenklichkeit und/oder der Wirksamkeit des Arzneimittels erlauben.
- 193 Überdies wird in den Abschnitten der Regelung, die den relativen Charakter der Beurteilung eines Arzneimittels hervorheben — insbesondere in der siebten und der achten Begründungserwägung der Richtlinie 75/318 —, auf den „Stand der Wissenschaft“ und auf „neue Erkenntnisse“ Bezug genommen. Zudem geht aus der Einleitung des Anhangs der Richtlinie 75/318 hervor, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung ständig anhand aller den zuständigen Behörden übermittelten Angaben oder neuen Informationen zu überprüfen ist.

- 194 In diesem Zusammenhang ist, abgesehen von dem Ausnahmefall, in dem die zuständige Behörde in substantiiertem Form anerkennt, dass sie das geprüfte Arzneimittel bei der Entscheidung über die Erteilung der Genehmigung oder gegebenenfalls über deren Aufrechterhaltung oder Verlängerung falsch beurteilt hat, davon auszugehen, dass die Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen grundsätzlich nur gerechtfertigt ist, wenn das Vorliegen eines neuen potenziellen Risikos oder die fehlende Wirksamkeit durch neue objektive Angaben oder Informationen wissenschaftlicher und/oder medizinischer Art untermauert wird. Insbesondere ist die Anwendung eines neuen Beurteilungskriteriums, über das nunmehr unter Medizinern Konsens bestehen soll, im Zeitraum der Gültigkeit der Genehmigung logischerweise nur gerechtfertigt, wenn diese Entwicklung auf neuen Angaben oder Informationen beruht.
- 195 Diese Anforderungen stehen voll und ganz in Einklang mit der Notwendigkeit, bei der Verwaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für das höchstmögliche Gesundheitsschutzniveau zu sorgen. Bevor der Antragsteller die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels erhält, muss er nämlich nachweisen, dass dieses Arzneimittel ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Ferner ist die Gültigkeit der Genehmigung grundsätzlich auf fünf Jahre beschränkt und kann dann verlängert werden. Unter diesen Umständen lässt das System der vorherigen Genehmigung während dieses Zeitraums die Annahme zu, dass das betreffende Arzneimittel mangels ernsthafter gegenteiliger Anhaltspunkte ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, ungeachtet der Möglichkeit, die Genehmigung in dringenden Fällen auszusetzen. Fehlen solche Anhaltspunkte, so spricht das Erfordernis, das zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung verfügbare Arzneimittelangebot nicht zu verringern, dafür, das Arzneimittel auf dem Markt zu lassen, damit in jedem Fall das geeignetste Arzneimittel verschrieben werden kann.

Prüfung der angefochtenen Entscheidungen

- 196 Zunächst ist der Umfang der gerichtlichen Prüfung abzugrenzen, bevor auf die Rechtmäßigkeit der angefochtenen Entscheidungen eingegangen wird.

- 197 Das in Artikel 15a der Richtlinie 75/319 geschaffene Verfahren ist durch die tragende Rolle einer objektiven und eingehenden wissenschaftlichen Beurteilung der betreffenden Stoffe durch den Ausschuss gekennzeichnet. Auch wenn dessen Gutachten die Kommission nicht bindet, ist es von entscheidender Bedeutung, so dass seine etwaige Rechtswidrigkeit als Verletzung wesentlicher Formvorschriften anzusehen ist, die die Rechtmäßigkeit der Entscheidung der Kommission beeinträchtigt.
- 198 Da die Kommission die Wirksamkeit und/oder Schädlichkeit eines Arzneimittels nicht selbst wissenschaftlich beurteilen kann, soll die zwingende Konsultation des Ausschusses nämlich dazu dienen, ihr die für diese Beurteilung unerlässlichen wissenschaftlichen Gesichtspunkte zu liefern, damit sie in voller Sachkenntnis die zur Gewährleistung eines hohen Schutzniveaus der öffentlichen Gesundheit geeigneten Maßnahmen ergreifen kann (vgl. analog dazu in Bezug auf kosmetische Mittel Urteile des Gerichtshofes vom 25. Januar 1994 in der Rechtssache C-212/91, Angelopharm, Slg. 1994, I-171, Randnrn. 31, 32 und 38, und des Gerichts, Bergaderm und Goupil/Kommission, Randnr. 64).
- 199 In diesem Zusammenhang hat der Gemeinschaftsrichter bei der Beurteilung der Rechtmäßigkeit einer auf Artikel 15a der Richtlinie 75/319 gestützten Entscheidung der Kommission zum einen die formelle Rechtmäßigkeit des wissenschaftlichen Gutachtens des Ausschusses und zum anderen die Ermessensausübung durch die Kommission zu prüfen.
- 200 Was das Gutachten des Ausschusses anbelangt, so kann das Gericht die vom Ausschuss vorgenommene Beurteilung nicht durch seine eigene Beurteilung ersetzen. Die gerichtliche Prüfung erstreckt sich nur darauf, ob der Ausschuss ordnungsgemäß vorgegangen ist, sowie auf die Schlüssigkeit und die Begründung seines Gutachtens. Unter dem letztgenannten Aspekt kann das Gericht nur prüfen, ob das Gutachten eine Begründung enthält, anhand deren die Erwägungen beurteilt werden können, auf die es sich stützt, und ob ein verständlicher Zusammenhang zwischen den medizinischen und/oder wissenschaftlichen Feststellungen und den Schlussfolgerungen im Gutachten besteht. Insoweit muss der

Ausschuss in seinem Gutachten die wichtigsten wissenschaftlichen Berichte und Expertisen angeben, auf die er sich stützt, und im Fall einer erheblichen Divergenz die Gründe erläutern, aus denen er von den Schlussfolgerungen in den Berichten oder Expertisen der betroffenen Unternehmen abweicht. Diese Verpflichtung besteht insbesondere im Fall wissenschaftlicher Ungewissheit. Indem sie den kontradiktorischen und transparenten Charakter der Konsultation des Ausschusses gewährleistet, ermöglicht sie es, sich zu vergewissern, dass der betreffende Stoff Gegenstand einer eingehenden und objektiven wissenschaftlichen Beurteilung war, die auf einer Gegenüberstellung der repräsentativsten wissenschaftlichen Auffassungen und der von den betroffenen Arzneimittelbetrieben vertretenen wissenschaftlichen Standpunkte beruhte (vgl. Urteil des Gerichts vom 15. Dezember 1999 in der Rechtssache T-27/98, Nordonel/Kommission, Slg. ÖD 1999, I-A-267 und II-1293, Randnrn. 30 und 88).

- 201 Zur Ermessensausübung durch die Kommission ist darauf hinzuweisen, dass ein Gemeinschaftsorgan, das komplexe Bewertungen vorzunehmen hat, dabei nach gefestigter Rechtsprechung über ein weites Ermessen verfügt, dessen Ausübung einer beschränkten gerichtlichen Nachprüfung unterliegt, die sich nur darauf erstreckt, ob die fragliche Maßnahme mit einem offensichtlichen Irrtum oder Ermessensmissbrauch behaftet ist oder ob die zuständige Behörde die Grenzen ihres Ermessensspielraums offensichtlich überschritten hat (Urteil Mondiet, Randnr. 32, Urteil Vereinigtes Königreich/Kommission, Randnr. 97, und Urteil vom 21. Januar 1999 in der Rechtssache C-120/97, Upjohn, Slg. 1999, I-223, Randnr. 34).
- 202 Im vorliegenden Fall verweist die Kommission in Artikel 2 der angefochtenen Entscheidungen zur Begründung der Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betreffenden Arzneimittel auf die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses in seinen endgültigen Gutachten, die diesen Entscheidungen beigelegt sind.
- 203 Aus diesen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen ergibt sich, dass die angefochtenen Entscheidungen auf einer negativen Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der betreffenden Stoffe beruhen, die sich an eine Neubewertung ihrer Wirksamkeit anhand eines Kriteriums anschließt, das von dem Kriterium

abweicht, das in den — die gleichen Stoffe betreffenden — Gutachten des Ausschusses vom 17. Juli 1996 nach dessen schriftlicher Beurteilung vom 18. Juli 1996 angewandt worden war (siehe oben, Randnrn. 23 und 24). In Bezug auf die Sicherheit vertrat der Ausschuss dagegen im vorliegenden Fall die Ansicht, dass sich die mit den betreffenden Stoffen verbundenen Risiken seit 1996 nicht geändert hätten; dies geht klar aus den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses hervor und wird durch die Erklärungen der Kommission im Rahmen des vorliegenden Rechtsstreits bestätigt. Wenn es in den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses zu Amfepramon und zu Phentermin heißt, dass das Risiko von Herzklappenveränderungen nicht ausgeschlossen werden könne, so wird damit nur festgestellt, dass der Beweis für das Fehlen eines solchen Risikos nicht erbracht werden kann. Überdies geht aus den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen zu allen betroffenen Stoffen ausdrücklich hervor, dass es keine ernsthaften Anhaltspunkte dafür gibt, dass diese Stoffe das Risiko von Herzklappenveränderungen erhöhen. Zudem nimmt der Ausschuss im Rahmen seiner Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Stoffe eine Abwägung zwischen ihrer angeblich fehlenden Wirksamkeit und allein den bereits 1996 berücksichtigten Risiken vor.

204 In Bezug auf die Wirksamkeit dieser Stoffe hatte der Ausschuss schon 1996 festgestellt, dass ihre Langzeitwirkung nicht nachgewiesen sei, dass keine signifikanten Daten über Auswirkungen dieser Stoffe auf Morbidität oder Mortalität zur Verfügung stünden und dass unmittelbar nach Beendigung der medikamentösen Behandlung wieder eine Gewichtszunahme eintrete. Er hatte jedoch eingeräumt, dass der nach einer kurzfristigen Behandlung eintretende Gewichtsverlust von durchschnittlich zwei bis fünf Kilo es ermögliche, die Wirksamkeit der Stoffe anzuerkennen, und die Kommission hatte sich dieser Auffassung in ihrer Entscheidung vom 9. Dezember 1996 angeschlossen. Im vorliegenden Fall beruhen die Gutachten des Ausschusses vom 31. August 1999 und die angefochtenen Entscheidungen, obwohl sie von dieser Beurteilung abweichen, auf genau den gleichen wie den 1996 berücksichtigten medizinischen und wissenschaftlichen Daten zur therapeutischen Wirksamkeit der betreffenden Stoffe; dies hat die Kommission im Übrigen bestätigt.

205 Im vorliegenden Fall behauptet jedoch weder der Ausschuss in seinen endgültigen Gutachten noch die Kommission in den angefochtenen Entscheidungen, sich auf

eine Beurteilung des im Hinblick auf die kurzzeitige therapeutische Wirksamkeit akzeptablen Risikos der fraglichen Arzneimittel zu stützen, die von der Beurteilung im Jahr 1996 abweicht. Die Kommission hat somit nie die von ihr im Jahr 1996 getroffene Wahl in Frage gestellt, die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechtzuerhalten und sich darauf zu beschränken, die Zusammenfassung ihrer Merkmale zu ändern. Sie bestätigt vielmehr die Richtigkeit der damals getroffenen Wahl.

- 206 Die Kommission rechtfertigt den Erlass von Maßnahmen, die grundlegend von den 1996 getroffenen Maßnahmen abweichen, ausschließlich mit der Anwendung des Kriteriums der Langzeitwirkung der Arzneimittel bei der Behandlung von Fettleibigkeit.
- 207 Dabei handelt es sich nicht um ein rechtliches Kriterium, das das in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 aufgeführte Kriterium der Wirksamkeit ergänzt oder ändert, sondern um ein rein wissenschaftliches Kriterium, das speziell die Beurteilung von Arzneimitteln zur Behandlung von Fettleibigkeit betrifft.
- 208 Überdies hat die Kommission bestätigt, dass die Existenz eventueller Ersatzstoffe — die angesichts der 1999 verfügbaren Daten gegebenenfalls ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis hätten aufweisen können — vom Ausschuss bei der Beurteilung der betreffenden Stoffe, die rein individuellen Charakter hatte (siehe oben, Randnr. 167), nicht berücksichtigt wurde. Hierzu ist festzustellen, dass zwar in einem gemeinsamen vorbereitenden Bericht für die drei Verfahren sowie in der Klagebeantwortung der Kommission in der Rechtssache T-141/00 zwei neue, für eine Langzeitanwendung geeignete Stoffe zur Behandlung der Fettleibigkeit angesprochen werden (siehe oben, Randnrn. 33 und 166), doch werden sie weder vom Ausschuss in seinen Gutachten noch von der Kommission in den angefochtenen Entscheidungen erwähnt. In diesem Zusammenhang gibt es in den Akten keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Existenz dieser Stoffe im vorliegenden Fall Einfluss auf die Anwendung des Kriteriums der Langzeitwirkung hatte.

209 Im vorliegenden Fall bestätigt insbesondere die Prüfung der verschiedenen im Rahmen des Verwaltungsverfahrens in Bezug auf Amfepramon erstellten vorbereitenden Berichte, dass die Meinungsänderung des Ausschusses hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit der betreffenden Stoffe eintrat, nachdem die vom Ausschuss im November 1997 erlassenen Leitlinien im Juni 1998 in Kraft getreten waren. So heißt es z. B. in Bezug auf Amfepramon im Bericht der Arbeitsgruppe „Pharmakovigilanz“ vom Mai 1998 und im Bericht Picon/Abadie vom 4. Juni 1998, dass sich der Nutzen dieses Stoffes bei der Behandlung von Fettleibigkeit nicht geändert habe. Erstmals ist in dem am 27. Juli 1998 an die betroffenen Unternehmen übersandten Fragebogen von der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand der Leitlinien des Ausschusses die Rede. In dem im April 1999 erstellten Bericht Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond wird die fehlende Wirksamkeit von Amfepramon damit begründet, dass die Behandlung mit Arzneimitteln, die diesen Stoff enthielten, auf drei Monate beschränkt sei, was im Widerspruch zu den eine langfristige Behandlung empfehlenden aktuellen Leitlinien stehe. Schließlich verwies Professor Winkler in einem Arbeitspapier vom 12. April 1999 auf die Leitlinien des Ausschusses, um das Argument der betroffenen Unternehmen zu entkräften, dass keine neuen Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit der betreffenden Stoffe es erlaubten, von dem vom Ausschuss im Jahr 1996 in Bezug auf die gleichen Stoffe abgegebenen Gutachten abzuweichen. Er machte geltend, im Jahr 1999 bestehe ein allgemeiner Konsens, wonach die therapeutische Wirkung bei der Behandlung von Fettleibigkeit eine wesentliche und dauerhafte Gewichtsabnahme erfordere (siehe oben, Randnrn. 28 bis 30, 32 und 33). Im Antrag Österreichs vom 31. August 1998 betreffend die Befassung des Ausschusses mit Clobenzorex und den übrigen Stoffen, die Gegenstand der Rechtssachen T-83/00 bis T-85/00 sind (siehe oben, Randnr. 61), wurden die Leitlinien überdies zu den jüngsten Entwicklungen bezüglich der Wirksamkeit von Anorektika gezählt.

210 Zudem steht fest, dass die Anwendung eines Beurteilungskriteriums der Wirksamkeit der betreffenden Stoffe, das sich von dem im Jahr 1996 angewandten Kriterium unterscheidet, allein auf der angeblichen Entwicklung eines „Konsenses“ unter Medizinern hinsichtlich des Beurteilungskriteriums der Wirksamkeit eines Arzneimittels bei der Behandlung von Fettleibigkeit beruht, wie die Kommission mehrfach sowohl in ihren schriftlichen Stellungnahmen als auch in der mündlichen Verhandlung bestätigt hat (siehe oben, Randnrn. 162 und 164).

Dieser neue Konsens soll in den Leitlinien des Ausschusses und in den nationalen Leitlinien zum Ausdruck gekommen sein, die in den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses zitiert werden. Weder in diesen Schriftstücken noch in den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses werden jedoch wissenschaftliche Daten oder neue Informationen erwähnt, die 1996 nicht verfügbar waren und die oben genannte Entwicklung erklären würden.

- 211 Unter diesen Umständen ist festzustellen, dass die bloße Fortentwicklung eines wissenschaftlichen Kriteriums oder, konkreter, der guten klinischen Praktiken — d. h. der therapeutischen Praktiken, die nach den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen als geeignetste anerkannt sind —, auch wenn sie auf einem „Konsens“ unter Medizinern beruhen mag, für sich genommen die Rücknahme der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels gemäß Artikel 11 der Richtlinie 65/65 nicht rechtfertigen kann, sofern sie — wie bereits ausgeführt (siehe oben, Randnrn. 192 bis 195) — nicht auf neuen wissenschaftlichen Daten oder Informationen beruht.
- 212 Ferner ist jedenfalls festzustellen, dass sich weder aus den Leitlinien des Ausschusses noch aus den nationalen Leitlinien, die in den Gutachten des Ausschusses vom 31. August 1999 erwähnt werden, ein neues Kriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels bei der Behandlung von Fettleibigkeit ergibt.
- 213 Wie die Klägerinnen hervorheben, weist der Ausschuss in seinen Leitlinien ausdrücklich darauf hin, dass diese „in Verbindung mit dem Anhang der Richtlinie 75/318/EWG“ zu lesen seien, so dass sie sich auf klinische Studien beziehen, deren Ergebnisse den Erstanträgen für die Genehmigung des Inverkehrbringens von Arzneimitteln zur Gewichtskontrolle gemäß Artikel 4 der Richtlinie 65/65 beigefügt werden müssen. Wie die Kommission einräumt, sind daher im vorliegenden Fall nur die in diesen Leitlinien enthaltenen allgemeinen Erwägungen zur Behandlung der Fettleibigkeit relevant.

214 In diesen allgemeinen Erwägungen erwähnt der Ausschuss kein Wirksamkeitskriterium, das sich von dem im Jahr 1996 angewandten Kriterium unterscheidet. Er führt aus, die Fettleibigkeit sei ein chronischer klinischer Zustand, der normalerweise eine Langzeittherapie erfordere, damit ein Gewichtsverlust herbeigeführt und beibehalten werde. Er fügt hinzu: „Die Behandlung der Fettleibigkeit sollte klinisch relevant sein und auf einen dauerhaften und anhaltenden Gewichtsverlust abzielen, um die mit ihr verbundene Morbidität und Mortalität zu verringern.“ Dieser Abschnitt, der nach den schriftlichen Erklärungen, die die Kommission nach Konsultation des Ausschusses in Beantwortung einer schriftlichen Frage des Gerichts übermittelt hat, bestätigen soll, dass in den Leitlinien das im vorliegenden Fall angewandte Kriterium der Langzeitwirkung verankert ist, enthält jedoch keinen neuen Gesichtspunkt gegenüber dem Abschnitt der schriftlichen Beurteilung vom 18. Juli 1996, worin der Ausschuss bereits ausgeführt hatte:

„Ziel der Behandlung von Fettleibigkeit muss es sein, einen dauerhaften und klinisch relevanten Gewichtsverlust herbeizuführen, der geeignet ist, die kardiovaskulären Risikofaktoren zu verringern, um Morbidität und Mortalität zu verhindern.“

215 In Wirklichkeit geht der Ausschuss in seinen Leitlinien auf die verschiedenen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Behandlungsoptionen (amphetaminartige Anorektika mit zentraler Wirkung oder serotoninerg wirkende Anorektika; das bei Erlass der Leitlinien in der Entwicklung befindliche Orlistat) ein. Der oben wiedergegebene Auszug betrifft somit alle Komplementärtherapien zur Behandlung von Fettleibigkeit. Der Ausschuss weist in der Einleitung seiner Leitlinien insbesondere darauf hin, dass die pharmakologische Behandlung nur als Unterstützung einer Diät betrachtet werde. Speziell zu den amphetaminartigen Anorektika mit zentraler Wirkung, zu denen die hier in Rede stehenden Stoffe gehören, führt er aus, dass „ihre stimulierende oder euphorisierende Wirkung mit einer Missbrauchsfahr in Verbindung gebracht worden“ sei. Allgemein zu Anorektika mit zentraler Wirkung führt er weiter aus: „Es hat sich gezeigt, dass eine Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten und ein Körper-Masse-Index von mehr als 30 kg/m^2 das Risiko für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie erhöhen.“ Er schließt daraus jedoch nicht, dass die fehlende Möglichkeit, diese Arzneimittel über einen begrenzten Zeitraum hinaus dauerhaft anzuwenden, ihnen die Wirksamkeit nimmt.

216 Die drei anderen Auszüge aus den Leitlinien des Ausschusses, die die Kommission — in Beantwortung der Aufforderung des Gerichts, die genauen Abschnitte dieses Schriftstücks und der drei übrigen in den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses angeführten Leitlinien anzugeben, in denen das im vorliegenden Fall angewandte Kriterium der Langzeitwirkung erwähnt wird — ebenfalls angeführt hat, befassen sich nicht mit dem hier angewandten Kriterium. Wenn der Ausschuss unter der Überschrift „Messung des Gewichtsverlusts“ ausführt, dass eine weitere Veranschaulichung des Umfangs der Behandlungswirkung im Verhältnis der auf die verschiedenen Behandlungsformen ansprechenden Personen, bei denen der Gewichtsverlust nach Ablauf von zwölf Monaten über 10 % liege, bestehen sollte und dass auch die Beibehaltung des Gewichtsverlusts oder die Verhinderung einer erneuten Gewichtszunahme nach Eintritt der (häufig nach fünf- bis sechsmonatiger Behandlungsdauer zu beobachtenden) Stagnation als Wirksamkeitskriterium angesehen werden könne, so hat er sich eindeutig darauf beschränkt, bestimmte Kriterien für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Behandlung der Fettleibigkeit zu nennen, ohne ihnen ausschließlichen Charakter zu verleihen. Im gleichen Abschnitt heißt es überdies zuvor: „Relevante Verringerungen bestimmter mit Fettleibigkeit verbundener Risikofaktoren sind bei einem Gewichtsverlust von mindestens 5 % bis 10 % des Ausgangsgewichts beobachtet worden. Der Nachweis eines erheblichen Gewichtsverlusts von mindestens 10 % des Ausgangsgewichts... wird als stichhaltiges primäres Wirksamkeitskriterium in klinischen Versuchen zur Beurteilung neuer Mittel zur Behandlung von Fettleibigkeit angesehen.“ Schließlich nimmt der Ausschuss ausdrücklich auf die klinischen Versuche Bezug, die im Hinblick auf die Erteilung einer neuen Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels durchgeführt werden müssen, wenn er unter der Überschrift „Strategie und Gestaltung von klinischen Versuchen“ ausführt: „Gegenwärtig werden Versuche verlangt, die die Wirkung der Behandlung für mindestens ein Jahr dokumentieren, aber eine langfristige Studie wäre erforderlich, wenn ein Antragsteller die Wirkung des Gewichtsverlusts auf Morbidität und Mortalität belegen will.“ Entgegen dem Vorbringen der Kommission ist die letztgenannte Empfehlung daher im vorliegenden Fall unerheblich.

217 Die drei in den Gutachten des Ausschusses vom 31. August 1999 erwähnten nationalen Leitlinien sollen anhand der gesammelten Beweismittel die guten klinischen Praktiken bei der Behandlung von Fettleibigkeit schildern. Die von der Kommission in Beantwortung der oben genannten Frage des Gerichts zitierten Abschnitte dieser Leitlinien stützen jedoch ebenfalls nicht das im vorliegenden Fall angewandte Kriterium der Langzeitwirkung der Arzneimittel. In den von der

Beklagten herangezogenen Auszügen aus der Leitlinie des Royal College of Physicians wird der chronische Charakter der Fettleibigkeit hervorgehoben und ausgeführt: „Behandlungsprogramme müssen längerfristig, möglicherweise lebenslang, angelegt sein und Maßnahmen zur Verhinderung von Rückfällen enthalten.“ Solche Programme umfassen offensichtlich alle Therapien zur Behandlung dieser Erkrankung. Zu ihnen kann eine pharmakologische Behandlung gehören, die jedoch gemäß der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 nur eine nachrangige unterstützende Behandlung darstellt.

218 Auch die von der Kommission zitierten Abschnitte der Leitlinie der American Society for Clinical Nutrition beziehen sich unbestreitbar auf die Gesamtbehandlung der Fettleibigkeit und nicht speziell auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln. In dieser Leitlinie wird im Übrigen darauf hingewiesen, dass die pharmakologische Behandlung nur eine nachrangige unterstützende Behandlung darstelle.

219 Schließlich bezieht sich in der schottischen Leitlinie vom November 1996 die einleitende Definition des Begriffes „Beibehaltung des Gewichts“, wonach darunter „eine langfristige, d. h. über zwei Jahre anhaltende Beibehaltung des Körpergewichts nach einem Zeitraum des Gewichtsverlusts... zu verstehen [ist]“, allgemein auf alle Therapien zur Behandlung der Fettleibigkeit. Sie lässt nicht den Schluss zu, dass die Beibehaltung des Gewichts über einen solchen Zeitraum das Kriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Fettleibigkeit darstellt. Ferner heißt es im Abschnitt „Auswahl von Arzneimitteln und Dauer der Behandlung“, der sich mit der langfristigen Anwendung von Arzneimitteln befasst, dass zahlreiche ältere Arzneimittel zu Missbrauch geführt hätten, dass einige von ihnen zu Abhängigkeit führende amphetaminartige Wirkungen zeigten und dass die Guideline Development Group (die mit der Entwicklung der Leitlinien betraute Gruppe) der Ansicht sei, „dass diese Arzneimittel nicht verwendet werden sollten, bis ihre Anwendung über einen längeren Zeitraum (mehr als ein Jahr) gesondert beurteilt wurde“. Dieser von der Kommission angeführte Abschnitt betrifft somit nach seinem Kontext speziell die

Beurteilung der unerwünschten Wirkungen der untersuchten Stoffe bei längerer Anwendung. Zuvor heißt es im gleichen Abschnitt der Leitlinie, die genannte Gruppe sei der Ansicht, dass die Beschränkung einer pharmakologischen Behandlung auf maximal drei Monate unangebracht sei und dass eine längere Therapie gerechtfertigt sein könne; dabei wird jedoch ausdrücklich festgestellt, dass diese Frage noch umstritten sei. Aus dieser Leitlinie lässt sich somit der angebliche medizinische Konsens zugunsten des im vorliegenden Fall angewandten Kriteriums der Langzeitwirkung nicht ableiten. Überdies enthält sie keine neuen Daten oder Informationen, die 1996 noch nicht verfügbar waren und mit denen die Unangemessenheit einer auf drei Monate beschränkten pharmakologischen Behandlung begründet werden könnte.

- 220 Mangels neuer wissenschaftlicher Daten oder Informationen in Bezug auf die Beurteilung der Wirksamkeit der betreffenden Stoffe hinderte Artikel 11 der Richtlinie 65/65 unter diesen Umständen die zuständige Behörde daran, die 1996 vorgenommene positive Beurteilung der Wirksamkeit dieser Stoffe zu revidieren. Folglich verstoßen die angefochtenen Entscheidungen jedenfalls gegen die Bestimmungen dieses Artikels.
- 221 Die angefochtenen Entscheidungen sind für nichtig zu erklären, soweit sie die von den Klägerinnen vermarkteten Arzneimittel betreffen.

Kosten

- 222 Nach Artikel 87 § 2 der Verfahrensordnung ist die unterliegende Partei auf Antrag zur Tragung der Kosten zu verurteilen. Da die Beklagte mit ihrem Vorbringen unterlegen ist, sind ihr gemäß den Anträgen der Klägerinnen die gesamten Kosten einschließlich der Kosten der Verfahren der einstweiligen Anordnung aufzuerlegen.

Aus diesen Gründen

hat

DAS GERICHT (Zweite erweiterte Kammer)

für Recht erkannt und entschieden:

1. Die Entscheidungen K(2000) 452, K(2000) 453 und K(2000) 608 der Kommission vom 9. März 2000 werden für nichtig erklärt, soweit sie die von den Klägerinnen vermarkteten Arzneimittel betreffen.
2. Die Kommission trägt die gesamten Kosten des Verfahrens einschließlich der Kosten, die im Rahmen der Verfahren der einstweiligen Anordnung entstanden sind.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Verkündet in öffentlicher Sitzung in Luxemburg am 26. November 2002.

Der Kanzler

Der Präsident

H. Jung

R. M. Moura Ramos

II - 5030

Inhaltsverzeichnis

Rechtlicher Rahmen	II-4951
Richtlinie 65/65/EWG	II-4951
Richtlinie 75/318/EWG	II-4953
Richtlinie 75/319/EWG	II-4954
Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel	II-4957
Sachverhalt	II-4958
Entscheidung K(96) 3608 endg./1 der Kommission vom 9. Dezember 1996	II-4960
Entscheidung K(2000) 453 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff Amfepramon enthalten, angefochten in den Rechtssachen T-74/00, T-76/00 und T-141/00	II-4965
Entscheidung K(2000) 452 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die den Stoff Phentermin enthalten, angefochten in den Rechtssachen T-132/00 und T-137/00	II-4972
Entscheidung K(2000) 608 über die Rücknahme der Zulassung u. a. von Humanarzneimitteln, die die Stoffe Clobenzorex, Fenproporex und Norpseudoephedrin enthalten, angefochten in den Rechtssachen T-83/00, T-84/00 und T-85/00	II-4975
Verfahren	II-4978
Anträge der Parteien	II-4981
Rechtliche Würdigung	II-4985
1. Zum Klagegrund der Unzuständigkeit der Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidungen	II-4986
Vorbringen der Parteien	II-4986
Würdigung durch das Gericht	II-4992
Rechtsvorschriften, die nach den für Übergangsregelungen geltenden Grundsätzen auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von den angefochtenen Entscheidungen erfassten Arzneimittel anwendbar sind	II-4992
Rechtliche Bedeutung des Streits über die Auswirkung der Entscheidung vom 9. Dezember 1996	II-4994
Die für die Entscheidung nach einem Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 zuständige Behörde	II-4996
Einstufung der von den Mitgliedstaaten im Anschluss an das Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 harmonisierten nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen	II-5003

2. Zur Auslegung der in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 genannten Voraussetzungen für die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln	II - 5006
Zusammenfassung des Vorbringens der Parteien	II - 5006
Würdigung durch das Gericht	II - 5011
Kriterien für die Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und Beweislastregelung	II - 5011
— Ausschließliche Berücksichtigung von Erwägungen zum Gesundheitsschutz bei Entscheidungen über die Genehmigung von Arzneimitteln	II - 5012
— Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Licht neuer Daten	II - 5013
— Beweislastregelung im Zusammenhang mit dem Vorsorgegrundsatz	II - 5014
Prüfung der angefochtenen Entscheidungen	II - 5019
Kosten	II - 5029