

ARREST VAN HET GERECHT (Tweede kamer — uitgebreid)

26 november 2002 \*

In de gevoegde zaken T-74/00, T-76/00, T-83/00 tot en met T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00,

**Artegodan GmbH**, gevestigd te Lüchow (Duitsland), vertegenwoordigd door U. Doepner, advocaat, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-74/00,

**Bruno Farmaceutici SpA**, gevestigd te Rome (Italië),

**Essential Nutrition Ltd**, gevestigd te Brough (Verenigd Koninkrijk),

**Hoechst Marion Roussel Ltd**, gevestigd te Denham (Verenigd Koninkrijk),

**Hoechst Marion Roussel SA**, gevestigd te Brussel (België),

**Marion Merell SA**, gevestigd te Puteaux (Frankrijk),

**Marion Merell SA**, gevestigd te Barcelona (Spanje),

\* Procestaal: Duits, Engels en Frans.

**Sanova Pharma GmbH**, gevestigd te Wenen (Oostenrijk),

**Temmler Pharma GmbH & Co. KG**, gevestigd te Marburg (Duitsland),

vertegenwoordigd door B. Sträter en M. Ambrosius, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoeksters in zaak T-76/00,

**Schuck GmbH**, gevestigd te Schwaig (Duitsland), vertegenwoordigd door B. Sträter en M. Ambrosius, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-83/00,

**Laboratórios Roussel L<sup>da</sup>**, gevestigd te Mem Martins (Portugal), vertegenwoordigd door B. Sträter en M. Ambrosius, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in de zaken T-84/00 en T-85/00,

**Laboratoires Roussel Diamant SARL**, gevestigd te Puteaux (Frankrijk), vertegenwoordigd door B. Sträter en M. Ambrosius, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-84/00,

**Roussel Iberica SA**, gevestigd te Barcelona (Spanje), vertegenwoordigd door B. Sträter en M. Ambrosius, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-85/00,

**Gerot Pharmazeutika GmbH**, gevestigd te Wenen (Oostenrijk), vertegenwoordigd door K. Grigkar, advocaat, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-132/00,

**Cambridge Healthcare Supplies Ltd**, gevestigd te Norfolk (Verenigd Koninkrijk), vertegenwoordigd door D. Vaughan, K. Bacon, barristers, en S. Davis, solicitor, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-137/00,

**Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA**, gevestigd te Brussel, vertegenwoordigd door L. Defalque en X. Leurquin, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster in zaak T-141/00,

tegen

**Commissie van de Europese Gemeenschappen**, vertegenwoordigd door H. Støvlbæk en R. Wainwright als gemachtigden, bijgestaan door B. Wägenbaur, advocaat, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verweester,

betreffende een verzoek om nietigverklaring van de beschikkingen van de Commissie van 9 maart 2000 inzake de intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen voor menselijk gebruik die, wat de zaken T-74/00, T-76/00 en T-141/00 betreft, „amfepramon” bevatten [C(2000) 453], wat de zaken T-83/00 tot en met T-85/00 betreft, met name „norpseudoefedrine”, „clobenzorex” en „fenproporex” [C(2000) 608] en, wat de zaken T-132/00 en T-137/00 betreft, „fentermine” [C(2000) 452],

wijst

HET GERECHT VAN EERSTE AANLEG (Tweede kamer — uitgebreid),

samengesteld als volgt: R. M. Moura Ramos, president, V. Tiili, J. Pirrung,  
P. Mengozzi en A. W. H. Meij, rechters,

griffier: D. Christensen, administrateur,

gezien de stukken en na de terechtzitting op 7 en 8 mei 2002,

het navolgende

### Arrest

#### Toepasselijke bepalingen

#### *Richtlijn 65/65/EEG*

- 1 Op 26 januari 1965 heeft de Raad richtlijn 65/65/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB 1965, 22, blz. 369) vastgesteld. Deze richtlijn is herhaaldelijk gewijzigd, met name bij de richtlijnen 83/570/EEG van de Raad van 26 oktober 1983 (PB L 332, blz. 1), en 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993 (PB L 214,

blz. 22) (hierna, zoals gewijzigd: „richtlijn 65/65”). In artikel 3 van deze richtlijn wordt het beginsel geformuleerd, dat een geneesmiddel in een lidstaat slechts in de handel mag worden gebracht wanneer door de bevoegde instanties van die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of wanneer een vergunning is verleend overeenkomstig verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (PB L 214, blz. 1).

- 2 Artikel 4 van richtlijn 65/65 bepaalt met name dat ter verkrijging van de in artikel 3 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen (hierna: „VHB”), degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het product een aanvraag indient bij de bevoegde overheidsinstantie van de lidstaat. Volgens artikel 5 wordt deze vergunning geweigerd wanneer blijkt dat de specialiteit bij normaal gebruik schadelijk is, of dat de therapeutische werking van de specialiteit ontbreekt of door de aanvrager onvoldoende wordt gemotiveerd, dan wel dat de specialiteit niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit of dat de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens niet in overeenstemming zijn met de bepalingen van artikel 4. Volgens artikel 4 ter van richtlijn 65/65 delen de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat, bij het verlenen van de in artikel 3 bedoelde VHB, aan de voor het in de handel brengen van het geneesmiddel verantwoordelijke persoon de in artikel 4 bis omschreven samenvatting mee van de kenmerken van het in artikel 4, tweede alinea, punt 9, bedoelde product in de door hen goedgekeurde vorm.
- 3 Artikel 10, lid 1, van richtlijn 65/65 bepaalt dat de vergunning vijf jaar geldig is en na bestudering door de bevoegde instantie van een dossier waarin de kennis op het gebied van de geneesmiddelenbewaking en andere ter zake doende informatie over het toezicht op het geneesmiddel zijn verwerkt, telkens met vijf jaar kan worden verlengd.

## 4 Artikel 11, eerste alinea, van richtlijn 65/65 bepaalt:

„De bevoegde overheidsinstanties van de lidstaten schorsen de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in, wanneer blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, dan wel dat de therapeutische werking ontbreekt of dat de specialiteit niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. De therapeutische werking ontbreekt, wanneer is aangetoond dat het geneesmiddel geen therapeutische resultaten mogelijk maakt.”

## 5 Volgens artikel 21 van richtlijn 65/65 kan de VHB alleen worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in deze richtlijn vermelde redenen.

*Richtlijn 75/318/EEG*

## 6 In richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen (PB L 147, blz. 1), die herhaaldelijk is gewijzigd, met name bij de richtlijnen 83/570 en 93/39 (hierna, zoals gewijzigd: „richtlijn 75/318”), worden de gemeenschappelijke regels vastgesteld voor het uitvoeren van de in artikel 4, tweede alinea, punt 8, van richtlijn 65/65 bedoelde proeven en worden de gegevens opgesomd die krachtens de punten 3, 4, 6 en 7 van dezelfde alinea bij de aanvraag van een VHB van een geneesmiddel moeten worden gevoegd.

- 7 De zevende en de achtste overweging van de considerans van deze richtlijn luiden als volgt:

„overwegende dat de begrippen ‚schadelijk’ en ‚therapeutische werking’ waarvan sprake is in artikel 5 van richtlijn 65/65/EEG slechts in onderling verband kunnen worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die wordt beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel; dat uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking, ten opzichte van mogelijke risico’s, het therapeutische belang de doorslag geeft; dat indien zulks niet het geval is de aanvraag moet worden afgewezen;

overwegende dat de inhoud van de begrippen ‚therapeutische werking’ en ‚onschadelijk karakter’ ten gevolge van nieuwe ontdekkingen kan evolueren en dat de normen en voorschriften op gezette tijden moeten worden aangepast aan de vooruitgang van de wetenschap.”

### *Richtlijn 75/319/EEG*

- 8 In hoofdstuk III (artikelen 8-15 quater) van de Tweede richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB L 147, blz. 13), herhaaldelijk gewijzigd, met name bij de richtlijnen 83/570 en 93/39 (hierna, zoals gewijzigd: „richtlijn 75/319”), wordt een procedure van wederzijdse erkenning van de nationale VHB’s (artikel 9) ingevoerd, gekoppeld aan communautaire arbitrageprocedures.

9 Deze richtlijn voorziet uitdrukkelijk dat het Comité voor farmaceutische specialiteiten (hierna: „CFS”) van het Europees Bureau voor de geneesmiddelen-beoordeling wordt aangezocht voor de toepassing van de in artikel 13 voorgeschreven procedure, wanneer in het kader van de in artikel 9 ingestelde procedure van wederzijdse erkenning een lidstaat van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren en de lidstaten niet binnen de voorgeschreven termijn tot overeenstemming komen (artikel 10 van deze richtlijn), in geval van onderling afwijkende besluiten van de lidstaten over de verlening, de schorsing of de intrekking van nationale vergunningen (artikel 11), en in specifieke gevallen waarin de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn (artikel 12). Voorts is uitdrukkelijk voorgeschreven dat voor de wijziging, de schorsing of de intrekking van de overeenkomstig hoofdstuk III verleende VHB's de in de artikelen 13 en 14 bedoelde procedures worden toegepast (artikelen 15 en 15 bis). Ten slotte bepaalt artikel 15 ter, dat de artikelen 15 en 15 bis van overeenkomstige toepassing zijn op geneesmiddelen waarvoor, na advies van het Comité overeenkomstig artikel 4 van richtlijn 87/22/EEG van de Raad van 22 december 1986 tot onderlinge aanpassing van de nationale maatregelen inzake het in de handel brengen van met behulp van hoogwaardige technieken, met name biotechnieken, vervaardigde geneesmiddelen (PB L 15, blz. 38), door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend. De bij de artikelen 12 en 15 bis van richtlijn 75/319 ingevoerde procedures zijn in casu van bijzonder belang.

10 Artikel 12 van richtlijn 75/319 luidt:

„De lidstaten, de Commissie of de aanvrager of de houder van de vergunning kunnen in specifieke gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de zaak aan het [CFS] voorleggen, waarna de in artikel 13 bedoelde procedure wordt gevolgd, voordat een beslissing wordt genomen over een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig hoofdstuk V bis zijn verzameld.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de aangelegenheid die aan het Comité voor beraad wordt voorgelegd en stelt de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon hiervan in kennis.

De lidstaten en de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon verstrekken het Comité alle over de betrokken aangelegenheid beschikbare gegevens.”

11 Artikel 15 bis van richtlijn 75/319 bepaalt:

„1. Indien een lidstaat van oordeel is dat de voorwaarden van een overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd of dat deze vergunning moet worden geschorst of ingetrokken ter bescherming van de volksgezondheid, legt deze lidstaat die aangelegenheid onverwijld aan het [CFS] voor en worden de in de artikelen 13 en 14 bedoelde procedures gevolgd.

2. Onverminderd artikel 12 kan een lidstaat in uitzonderlijke gevallen, wanneer het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk is dringende maatregelen te nemen, het in de handel brengen en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied schorsen totdat er een definitieve beschikking is vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze maatregel in kennis.”

12 Artikel 13 van richtlijn 75/319 regelt de procedure voor het CFS, dat een gemotiveerd advies uitbrengt. In lid 5 van dit artikel wordt bepaald dat het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling de lidstaten, de Commissie

en de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon het definitieve advies van het CFS zendt alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor zijn conclusies. Artikel 14 van deze richtlijn regelt de communautaire beslissingsprocedure. Krachtens lid 1, eerste alinea, van dit artikel stelt de Commissie binnen 30 dagen na ontvangst van het advies een ontwerp op van de met betrekking tot de aanvraag vast te stellen beschikking, waarbij met het gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden. Lid 1, derde alinea, van dit artikel luidt: „In het uitzonderlijke geval dat de ontwerp-beschikking afwijkt van het advies van het [Europees] Bureau [voor de geneesmiddelenbeoordeling], voegt de Commissie tevens een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de verschillen bij.” De definitieve beschikking wordt vastgesteld volgens de regeling van de artikelen 5 en 7 van besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden (PB L 184, blz. 23). In het kader van deze procedure wordt de Commissie bijgestaan door het bij artikel 2 ter van richtlijn 75/318 opgerichte Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

### *Communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik*

- 13 Alle richtlijnen betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik die de „gedecentraliseerde communautaire procedure” regelen, met name de richtlijnen 65/65, 75/318 en 75/319, zijn gecodificeerd bij richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311, blz. 67; hierna: „wetboek”). Hoewel dit wetboek niet van kracht was toen de bestreden beschikkingen werden vastgesteld, dient er in voorkomend geval rekening mee te worden gehouden. Voorzover de bepalingen van de richtlijnen 65/65 en 75/319 door het wetboek ongewijzigd in een beter gestructureerd geheel zijn opgenomen, kan voor de systematische analyse van de bepalingen van hoofdstuk III van laatstgenoemde richtlijn de systematiek van dit wetboek worden gevolgd.

## Feiten

- 14 Verzoeksters zijn houders van aanvankelijk door de bevoegde nationale autoriteiten afgegeven VHB's voor geneesmiddelen die „aan amfetamine verwante” anorectische stoffen bevatten. Deze centraal werkzame anorectica (eetlustremmers) — die dus inwerken op het centrale zenuwstelsel — versnellen het gevoel van verzadiging en worden in een aantal lidstaten sinds jaren gebruikt voor de behandeling van obesitas.
- 15 Verzoeksters in de zaken T-74/00, T-76/00 en T-141/00 zijn houders van VHB's voor amfepramon bevattende geneesmiddelen. Verzoeksters in de zaken T-83/00, T-84/00 en T-85/00 bezitten VHB's voor geneesmiddelen die respectievelijk norpseudofedrine, clobenzorex en fenproporex bevatten. Verzoeksters in de zaken T-132/00 en T-137/00 zijn houders van VHB's voor fentermine bevattende geneesmiddelen.
- 16 Op 9 maart 2000 heeft de Commissie op basis van artikel 15 bis van richtlijn 75/319 drie beschikkingen (hierna: „bestreden beschikkingen”) vastgesteld betreffende de intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik die respectievelijk fentermine [beschikking C(2000) 452] en amfepramon [beschikking C(2000) 453] alsmede de stoffen „clobenzorex”, „fenbutrazaat”, „fenproporex”, „mazindol”, „mefenorex”, „norpseudofedrine”, „fenmetrazine”, „fendimetrazine” en „propylhexedrine” bevatten [beschikking C(2000) 608]. In artikel 1 van het beschikkend gedeelte van elk van deze beschikkingen gelast de Commissie de lidstaten „de in artikel 3, eerste alinea, van richtlijn 65/65/EEG bedoelde nationale vergunningen voor het in de handel brengen van de in bijlage I [bij de beschikking] vermelde geneesmiddelen [die de bedoelde stof(fen) bevatten]” in te trekken. In artikel 2 van elk van de bestreden beschikkingen motiveert zij deze intrekking door te verwijzen naar de wetenschappelijke conclusies die bij het definitieve advies van het CFS van 31 augustus 1999 betreffende deze stof of stoffen zijn gevoegd en als bijlage bij de beschikking zijn opgenomen (bijlage II). In artikel 3 van elk van de bestreden beschikkingen wordt de betrokken lidstaten gelast, binnen dertig dagen na de kennisgeving van de beschikking daaraan te voldoen.

- 17 Over de in deze beschikkingen bedoelde anorectische stoffen had de Commissie zich reeds uitgesproken bij beschikking C(96) 3608 def./1 van de Commissie van 9 december 1996 inzake het in de handel brengen van de geneesmiddelen voor menselijk gebruik die de volgende stoffen bevatten: clobenzorex, norpseudoeferdrine, fentermine, fenproporex, mazindol, amfepramon, fendimetrazine, fenmetrazine, mefenorex (hierna: „beschikking van 9 december 1996”), na het advies dat het CFS op basis van artikel 12 van richtlijn 75/319 had uitgebracht (zie hierna de punten 20-25). De bestreden beschikkingen zijn op verzoek van verschillende lidstaten vastgesteld na een nieuwe beoordeling van deze stoffen uit hoofde van artikel 15 bis van voormelde richtlijn.
- 18 Volgens de antwoorden van verzoeksters op een schriftelijke vraag van het Gerecht was de geldigheidsduur van vijf jaar — vastgesteld in artikel 10, lid 1, van richtlijn 65/65 — van de VHB's voor een aantal geneesmiddelen die zij verhandelen en die in de bestreden beschikkingen zijn vermeld, verstreken voordat deze beschikkingen werden vastgesteld. Ter terechtzitting hebben verzoeksters evenwel gepreciseerd dat toen de beschikkingen werden vastgesteld, bij de nationale autoriteiten van de betrokken lidstaten procedures liepen voor de verlenging van de vergunningen. Deze procedures zijn onderbroken ten gevolge van de bestreden beschikkingen. De VHB's bleven aldus geldig volgens de toepasselijke nationale regelingen in afwachting van een besluit over de verzoeken om verlenging. Deze verklaringen zijn door de Commissie niet betwist.
- 19 Ter terechtzitting hebben verzoeksters evenwel ook vermeld dat de VHB's voor de in geding zijnde geneesmiddelen inmiddels door de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten zijn geschorst dan wel ingetrokken overeenkomstig de bestreden beschikkingen. In antwoord op een vraag van het Gerecht hebben zij bevestigd dat, ingeval de bestreden beschikkingen wegens onbevoegdheid van de Commissie zouden worden nietig verklaard, de verhandeling van de desbetreffende geneesmiddelen in voorkomend geval enkel zou worden hervat indien de bevoegde nationale autoriteiten de aanvragen goedkeuren.

*Beschikking C(96) 3608 def./1 van de Commissie van 9 december 1996*

- 20 Op 17 mei 1995 heeft de Bondsrepubliek Duitsland overeenkomstig artikel 12 van richtlijn 75/319 de zaak aan het CFS voorgelegd, waarbij zij blijk gaf van haar bezorgdheid met betrekking tot de gevaren die verbonden zijn aan bepaalde centraal werkzame anorectica. Dit verzoek had betrekking op de „aan amfetamine verwante” anorectica — welke door verzoeksters worden verhandeld — die de neurotransmissie ter hoogte van de neurotransmitters (catecholamine) verhogen en gewoonlijk een stimulerend effect hebben, alsmede op de serotonerge anorectica, die de vrijkoming van serotonine bevorderen en nieuwe opname ervan verhinderen, zonder stimulerend of euforiserend effect. De bevoegde nationale autoriteit vermoedde dat deze geneesmiddelen primaire pulmonale hypertensie (hierna: „PPH”) konden veroorzaken.
- 21 Het CFS heeft de in artikel 13 van richtlijn 75/319 bedoelde procedure ingeleid om deze twee categorieën van anorectica te onderzoeken.
- 22 In zijn wetenschappelijk evaluatierapport van 5 februari 1996 onderzocht de rapporteur, dr. Le Courtois, de baten/risicobalans van anorectica. In dit kader wees hij op het „meestal fatale” risico van PPH alsmede op het feit dat anorectica, samen met een dieet, een gewichtsverlies van 3 tot 4 kg veroorzaken en „meestal voor esthetische doeleinden worden voorgeschreven aan jonge vrouwen die niet echt zwaarlijvig zijn”. Hieruit leidde hij af dat beperkende maatregelen betreffende het gebruik van anorectica gerechtvaardigd waren, omdat zonder deze maatregelen „de gevaren die verbonden zijn aan het gebruik van anorectica, kennelijk groter zijn dan het therapeutische voordeel ervan”. Voorts onderstreepte hij dat „wanneer de zwaarlijvigheid zo ernstig is dat de levensverwachting van de patiënt hierdoor wordt ingekort, een bijkomende farmacologische behandeling noodzakelijk is binnen het kader van een algemene benadering, die dieetmaatregelen, fysiotherapie en oefening omvat. Anorectica vormen tegenwoordig de enige beschikbare farmacologische behandeling en

hebben dus hun plaats in de behandeling van zwaarlijvigheid". Ten slotte formuleerde hij de aanbeveling, voor de desbetreffende geneesmiddelen een aantal gegevens te harmoniseren in de samenvatting van de kenmerken van het product.

- 23 Op 17 juli 1996 bracht het CFS drie definitieve adviezen uit met betrekking tot respectievelijk amfepramon, fentermine en de derde groep van de desbetreffende „aan amfetamine verwante” stoffen, waaronder met name clobenzorex, fenproporex en norpseudofedrine. Hierin werd aanbevolen de VHB's te handhaven, mits een aantal wijzigingen zouden worden aangebracht in de samenvattingen van de kenmerken van het product betreffende de geneesmiddelen die deze stoffen bevatten.
- 24 In zijn evaluatierapport van 18 juli 1996 betreffende anorectica verklaarde het CFS in wezen, dat het internationaal onderzoek over PPH (hierna: „IPPH-onderzoek”), waarover op 7 maart 1995 een rapport was uitgebracht, een causaal verband tussen de inname van anorectica en het optreden van PPH had aangetoond. Het PPH-risico zou toenemen wanneer de behandeling langer dan drie maanden duurt. Het CFS merkte op dat het blijkens de gerapporteerde gevallen „om een classespecifiek effect gaat” met betrekking tot alle anorectica. Wat de werkzaamheid van deze stoffen betreft, stelde het CFS vast dat het gewichtsverlies na een behandeling op korte termijn gemiddeld 2 tot 5 kg bedraagt, dat de werkzaamheid op lange termijn niet bewezen is en dat het gewicht onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met geneesmiddelen toeneemt. In deze omstandigheden was volgens het CFS de baten/risicobalans van de anorectica gunstig, op voorwaarde dat de samenvatting van de kenmerken van het product met betrekking tot de desbetreffende geneesmiddelen wordt gewijzigd.
- 25 Deze procedure leidde tot de beschikking van 9 december 1996, die uitdrukkelijk is gebaseerd op artikel 14 van richtlijn 75/319. Overeenkomstig de adviezen van het CFS van 17 juli 1994 gelast de Commissie de betrokken lidstaten een aantal

klinische gegevens te wijzigen in de samenvattingen van de kenmerken die bij de verlening van de VHB's voor de desbetreffende geneesmiddelen zijn goedgekeurd. Zij schrijft voor dat de volgende klinische gegevens moeten worden vermeld:

„Therapeutische indicaties:

Ter ondersteuning van een vermageringsdieet bij patiënten met obesitas en een body mass index (BMI) van 30 kg/m<sup>2</sup> of meer, die niet reageren op een geschikt vermageringsdieet alleen.

N.B.: alleen de kortetermijnwerkzaamheid met betrekking tot gewichtsvermindering is aangetoond. Tot dusver zijn geen significante gegevens beschikbaar over veranderingen in de morbiditeit of mortaliteit.”

„Dosering en wijze van toediening:

Het verdient aanbeveling, dat de behandeling plaatsvindt onder toezicht van een arts, die ervaring heeft met de behandeling van obesitas. [...]

De behandeling van obesitas vereist een integrale aanpak, die dieetmaatregelen en medische en psychotherapeutische methoden omvat. [...]

De behandelingsduur is 4-6 weken en mag de drie maanden niet overschrijden.”

„Contra-indicaties:

- pulmonale hypertensie
- ernstige arteriële hypertensie
- cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen, in heden of verleden
- psychiatrische aandoeningen waaronder anorexia nervosa en depressie, in heden of verleden
- neiging tot geneesmiddelenmisbruik, bekend alcoholisme
- kinderen beneden de 12 jaar.

Gecombineerd gebruik met elk ander centraal werkzaam anorecticum is gecontra-indiceerd vanwege het toenemend risico op een mogelijk fatale pulmonale hypertensie.”

„Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Gevallen van ernstige, vaak fatale, pulmonale hypertensie zijn gemeld bij patiënten die anorectica gebruikt hebben van [dit type]. Een epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van anorectica [...] sterk geassocieerd is met een verhoogd risico op deze bijwerking. Gezien dit zeldzame, maar ernstige risico [...] [is het] noodzakelijk [...] de indicatiestelling en de behandelingsduur zorgvuldig in acht te nemen [...].”

„Bijwerkingen:

[...] pulmonale hypertensie [...] Het ontstaan van inspannings-dyspneu of een verergering hiervan is meestal het eerste klinische verschijnsel en vereist het stopzetten van de behandeling en verder onderzoek in een gespecialiseerde afdeling [...].

Effecten [op het centraal zenuwstelsel]:

- langdurig gebruik van [deze stoffen] wordt geassocieerd met een risico op farmacologische gewenning (vermindering van de efficiëntie), verslaving en ontwenningverschijnselen,
  
- de meest voorkomende bijwerkingen die zijn beschreven, zijn: psychotische reacties of psychosen, depressie, nervositeit, onrust, slaapstoornissen en duizeligheid,

— convulsies zijn gemeld.

#### Cardiovasculaire effecten:

- de meest voorkomende, gemelde effecten zijn tachycardie, palpitaties, hypertensie en precordiale pijn,
  
- in zeldzame gevallen zijn cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen beschreven bij patiënten die behandeld zijn met anorectica. Met name beroerte, angina, myocard-infarct, hartfalen en hartstilstand zijn gemeld.”

*Beschikking C(2000) 453, inzake de intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die amfepramon bevatten, bestreden in de zaken T-74/00, T-76/00 en T-141/00*

<sup>26</sup> Bij brief van 7 november 1997 meldde het Belgische ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu bij het CFS verschillende gevallen van hartklepdeficiëntie bij patiënten die met fenfluramine bevattende geneesmiddelen waren behandeld, in monotherapie of in combinatie met fentermine en amfepramon bevattende geneesmiddelen. Een procedure uit hoofde van artikel 15 bis van richtlijn 75/319 was op 22 oktober 1997 reeds ingeleid voor fenfluramine en dexfenfluramine. De Belgische regering verzocht derhalve om inleiding van een dergelijke procedure voor amfepramon en fentermine.

27 Op 19 november 1997 leidde het CFS de in artikel 13 van richtlijn 75/319 bedoelde procedure in voor amfepramon in monotherapie.

28 Van 12 tot en met 14 mei 1998 werd het ontwerp van een eerste wetenschappelijk rapport over amfepramon (rapport Picon/Abadie) besproken binnen de werkgroep „geneesmiddelenbewaking”, bestaande uit nationale deskundigen op het gebied van geneesmiddelenbewaking, die het CFS moet adviseren over vraagstukken betreffende het veilig gebruik van geneesmiddelen. In zijn rapport aan het CFS concludeerde deze werkgroep:

„[...] een causaal verband tussen het ontstaan van hartklepdeficiëntie en het gebruik van amfepramon kon niet worden bewezen. Uit de vergelijking met het vorige advies van het CFS blijkt dat de werkzaamheid niet gewijzigd is. De baten/risicobalans van amfepramon bevattende geneesmiddelen blijft ongewijzigd.”

29 Het rapport Picon/Abadie van 4 juni 1998 vermeldt:

„Er is geen klinisch, epidemiologisch of experimenteel bewijs van enig verband tussen amfepramon en het ontstaan van hartklepdeficiëntie [...] De werkzaamheid van amfepramon in de behandeling van obesitas is niet gewijzigd [...]”

30 Bij brieven van 27 juli 1998 verzocht het CFS de houders van VHB's voor amfepramon en fentermine bevattende geneesmiddelen opmerkingen in te dienen, met name over de baten/risicobalans van deze geneesmiddelen, gelet op de in december 1997 door het CFS goedgekeurde en in juni 1998 van kracht geworden „note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control” (nota inzake richtsnoeren voor klinisch onderzoek naar geneesmiddelen ter gewichtscontrole; hierna: „CFS-richtsnoeren”).

31 Op zijn vergadering van 17 september 1998 besloot het CFS, de twee procedures met betrekking tot respectievelijk amfepramon en fentermine afzonderlijk, maar gelijktijdig met de op dezelfde dag ingeleide procedure voor met name clobenzorex, fenproporex en norpseudoefedrine (zie hierna, punt 62), voort te zetten. In zijn rapport van 31 augustus 1999 betreffende fentermine (zie hierna, punt 55) motiveert het CFS dit besluit door te vermelden, enerzijds dat geneesmiddelen slechts een factor in de behandeling van obesitas vormen, en anderzijds dat alle betrokken stoffen dezelfde farmacologische kenmerken vertonen en dezelfde indicaties hebben.

32 In april 1999 werd een nieuw rapport ter aanvulling van het rapport Picon/Abadie opgesteld (rapport Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond). De conclusie daarvan luidt:

„Amfepramon voldoet niet aan de criteria voor een werkzame therapie in de behandeling van obesitas. Gelet op de risico's inzake tolerantie en fysiologische verslaving kan amfepramon slechts gedurende een periode van minder dan drie maanden worden gebruikt, wat niet verenigbaar is met de huidige richtsnoeren, waarin een langetermijnbehandeling wordt aanbevolen. Wegens het gebrek aan therapeutische werkzaamheid en de risico's die aan een langetermijnbehandeling (meer dan drie maanden) zijn verbonden, vertoont amfepramon een negatieve baten/risicoverhouding.”

33 Op 12 april 1999 heeft professor Winkler de leden van het CFS een werkdocument meegedeeld waarin wordt gewezen op de negatieve beoordeling van de baten/risicobalans van de betrokken stoffen, zoals deze bleek uit de (bovenvermelde) evaluatierapporten voor amfepramon, fentermine (zie hierna, punten 47 en volgende) en eveneens voor clobenzorex, fenproporex en norpseudoefedrine (zie hierna, punten 61 en volgende), en waarin de mondelinge opmerkingen van de desbetreffende houders van VHB's zijn samengevat. Wat in het bijzonder de werkzaamheid van deze stoffen betreft, blijkt uit het werkdocument dat deze vergunninghouders bij een eerste mondelinge vraag waren verzocht om inlichtingen, om te bewijzen dat de betrokken stoffen ofwel kunnen

leiden tot een gewichtsvermindering op lange termijn, en bijgevolg tot een gunstig therapeutisch effect (namelijk een vermindering van de morbiditeit of de mortaliteit of een verbetering van de levenskwaliteit), ofwel tot een gewichtsverlies op korte termijn met daaruit voortvloeiende voordelen op lange termijn in het kader van een programma voor behandeling van obesitas. Voor het overige weerlegt professor Winkler in dit document het argument van de houders van de VHB's dat er zich op het gebied van de veiligheid en de werkzaamheid van de betrokken stoffen geen nieuwe ontwikkelingen hebben voorgedaan. Hij beroept zich op de evolutie van de beoordelingscriteria en steunt op de CFS-richtsnoeren en de nieuwe nationale richtsnoeren met de verklaring dat er tegenwoordig een „algemene consensus” bestaat over het feit dat de behandeling van obesitas een significant gewichtsverlies op lange termijn (over meer dan een jaar) vereist. Geneesmiddelen die dergelijke stoffen bevatten, zijn derhalve alleen dan werkzaam indien zij op lange termijn kunnen worden gebruikt of indien hun gebruik op korte termijn een significant en duurzaam gewichtsverlies teweegbrengt. Voorts vermeldt professor Winkler dat het in de handel brengen van nieuwe farmaceutische stoffen, namelijk „orlistat” en „sibutramine”, die kennelijk geschikt zijn voor een langetermijnbehandeling, bevestigt dat het domein van de anorectica in enkele jaren is gewijzigd. Ten slotte betwist hij de relevantie van twee nieuwe studies, de „studie-Trenker” betreffende amfepramon, verricht door professor Rottiers (1999), en de studie van Caterson e.a. betreffende fentermine, die de langetermijnwerking van deze stoffen willen aantonen.

- 34 Op 22 april 1999 bracht het CFS zijn advies (CPMP/969/99) uit over de wetenschappelijke beoordeling van amfepramon bevattende geneesmiddelen en adviseerde het tot intrekking van de VHB's voor deze geneesmiddelen.
- 35 Verzoeksters stelden krachtens artikel 13, lid 4, tweede volzin, van richtlijn 75/319 bij het CFS administratieve beroepen in tegen dit advies.
- 36 In hun rapport van 17 augustus 1999 betreffende amfepramon adviseerden de rapporteur en de corapporteur in de beroepsprocedure, de professoren Garattini en De Andres-Trelles, amfepramon bevattende geneesmiddelen uit de handel te nemen. Zij onderstreepten met name dat zeer hoge risico's aanvaardbaar zijn

wanneer zij worden gecompenseerd door voordelen. Indien het verwachte voordeel bijna onbeduidend is, kan een potentieel hoog risico niet worden aanvaard.

37 Op 27 augustus 1999 hebben verzoeksters voorgesteld, bijkomende klinische proeven te verrichten voor amfepramon.

38 In zijn definitief advies van 31 augustus 1999 (CPMP/2163/99) heeft het CFS verzoeksters' beroepen verworpen met de aanbeveling, op basis van een analyse van de baten/risicoverhouding, de VHB's voor amfepramon bevattende geneesmiddelen in te trekken.

39 In zijn wetenschappelijke conclusies bij dit advies stelt het CFS vast:

„De therapeutische werkzaamheid bij het behandelen van obesitas dient een significante vermindering van het lichaamsgewicht op lange termijn (minstens één jaar) te bewerkstelligen, zoals blijkt uit de in de loop van de jaren verzamelde wetenschappelijke kennis en zoals is vastgelegd in de huidige medische aanbevelingen op dit gebied, waaronder de [CFS-richtsnoeren]. Dit wordt ook aangegeven in huidige richtsnoeren, zoals het Schotse richtsnoer (november 1996), een richtsnoer van het Royal College of Physicians (1998) en in een richtsnoer van de American Society for Clinical Nutrition (1998).”

40 Het CFS stelt vast dat amfepramon volgens de meeste beschikbare onderzoeken hierover in combinatie met een hypocalorisch dieet een groter gewichtsverlies induceert dan een placebo. Het mediane effect (verschil tussen amfepramon en placebo) is evenwel bescheiden, nooit meer dan 5,1 kg gewichtsverlies ongeacht de duur van de behandeling. Voorts is er geen specifiek effect op bekende risicofactoren van obesitas aangetoond. Bovendien neemt het gewicht na de

stopzetting van de behandeling opnieuw snel toe en bewijst geen enkel gecontroleerd onderzoek dat een beperkte kortetermijnwerking een klinisch voordeel in een programma voor behandeling van obesitas oplevert. Wat de „Trenker-studie” over amfepramon betreft, deze toont niet aan dat amfepramon gedurende twaalf maanden werkzaam is, rekening houdend met het beperkte aantal patiënten (29 in de amfepramontak), het hoge uitvalpercentage (25 %) en de onevenwichtig samengestelde groepen enerzijds, en het geringe gewichtsverlies anderzijds. Het CFS besluit:

„Met betrekking tot werkzaamheid, en in tegenstelling tot het feit dat obesitas tegenwoordig beschouwd wordt als een chronische ziekte en dat de behandeling ervan gezien moet worden als een langetermijnstrategie, bleek amfepramon slechts tot een bescheiden gewichtsverlies op korte termijn te leiden met onduidelijke en onbewezen relevantie voor het uiteindelijke ziekteverloop. De effecten op lange termijn zijn nog steeds niet aangetoond.”

- 41 Wat de veiligheid van deze stof betreft, wijst het CFS voornamelijk op de bijwerkingen die in de beschikking van 9 december 1996 reeds in aanmerking zijn genomen.
- 42 Wat in het bijzonder het risico op PPH betreft, herinnert het CFS eraan dat het in zijn adviezen van 17 juli 1996 (zie hierboven, punten 23 en 24) op grond van het IPPH-onderzoek had geconcludeerd dat het risico van PPH een klassespecifiek effect van aan amfetamine verwante middelen kan zijn. Uit later gepubliceerde gegevens zou evenwel blijken dat het genoemde onderzoek op dit punt niet eenduidig was. Het CFS stelt vast dat „verschillende gevallen van primaire pulmonale hypertensie na behandeling met amfepramon spontaan zijn aangemeld” en concludeert dat

„bij ontbreken van meer formele epidemiologische gegevens, de mogelijkheid van een verhoogd risico van [primaire pulmonale hypertensie] gerelateerd aan amfepramon op dit moment niet kan worden uitgesloten”.

- 43 Na de mededeling dat vijftiwintig spontane meldingen van hartklepgebreken in verband worden gebracht met het gebruik van amfepramon, meestal in combinatie met fenfluramine of dexfenfluramine, concludeert het CFS uiteindelijk:

„Het lijkt erop dat monotherapie met amfepramon niet leidt tot een verhoogd risico van hartklepgebreken maar, zoals zo vaak het geval is wanneer specifieke epidemiologische gegevens uit studies ontbreken, kan deze mogelijkheid niet volledig worden uitgesloten.”

- 44 Aangaande de baten/risicobalans merkt het CFS op dat „op basis van de beschikbare gegevens met betrekking tot de werkzaamheid [van amfepramon] [...] het niet langer mogelijk (is) te menen dat amfepramon therapeutische werkzaamheid bezit voor de behandeling van obesitas of dat (bijgevolg) de baten/risicoverhouding gunstig is”.

- 45 In een afwijkende opinie die bij het definitief advies van het CFS van 31 augustus 1999 is gevoegd, spraken vier leden van het comité, professor Hildebrandt, doctor Haase, professor Odland en doctor Sjöberg, zich uit voor de schorsing en niet voor de intrekking van de VHB's voor amfepramon bevattende geneesmiddelen, rekening houdend met het feit dat „obesitas een belangrijk gezondheidsprobleem vormt”. Gelet op de omstandigheid dat sinds het advies van het CFS van 17 juli 1996 geen nieuwe ernstige bezorgdheid is gerezen over de veiligheid en dat er voorts geen gegevens beschikbaar zijn over de langetermijnwerking van amfepramon, onderstrepen zij in het bijzonder dat het rekening houdend met de „recente richtsnoeren inzake behandeling van obesitas” noodzakelijk is klinische proeven te verrichten, om langetermijngegevens (over meer dan een jaar) te verzamelen over de werkzaamheid en de veiligheid van de betrokken stof.

- 46 Op 9 maart 2000 heeft de Commissie de bestreden beschikking C(2000) 453 vastgesteld.

*Beschikking C(2000) 452, inzake de intrekking van de VHB's voor fentermine bevattende geneesmiddelen, bestreden in de zaken T-132/00 en T-137/00*

- 47 Op 19 november 1997 heeft het CFS de in artikel 13 van richtlijn 75/319 bedoelde procedure ingeleid voor fentermine in monotherapie, nadat het Belgische ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu de zaak aanhangig had gemaakt (zie hierboven, punt 26).
- 48 In zijn rapport betreffende fentermine, opgesteld op de vergadering van 12 tot en met 14 mei 1998, waarop corapporteur professor Hildebrandt zijn ontwerp van het wetenschappelijk rapport heeft gepresenteerd, concludeert de werkgroep „geneesmiddelenbewaking”, zoals voor amfepramon (zie hierboven, punt 28), dat de beoordeling van de werkzaamheid van deze stof sinds het advies van het CFS van 17 juli 1996 niet was gewijzigd.
- 49 In zijn definitief wetenschappelijk rapport over fentermine van 12 april 1999 concludeert de corapporteur dat deze stof een „niet bevredigende” baten/risicobalans vertoont. Wat de baten betreft, stelt hij vast dat de werkzaamheid van fentermine als ondersteunende behandeling van obesitas is aangetoond in een klein aantal onderzoeken met een relatief klein aantal patiënten, die niet meer aan de huidige criteria voldoen. Het verkregen gewichtsverlies is beperkt en er bestaan geen gegevens over langetermijnwerking van fentermine en, a fortiori, over het behoud van het gewichtsverlies. Er is dus niet voldaan aan de meeste basisvoorwaarden van de CFS-richtsnoeren.
- 50 Op dezelfde datum is bovenvermeld werkdocument van professor Winkler (punt 33) meegedeeld aan de leden van het CFS.

- 51 In zijn advies van 22 april 1999 betreffende fentermine (CPMP/968/99) heeft het CFS geadviseerd, de VHB's voor geneesmiddelen die deze stof bevatten, in te trekken. Verzoeksters hebben bij het CFS administratief beroep tegen dit advies ingesteld.
- 52 Bij brief van 13 augustus 1999 hebben de houders van VHB's voor fentermine bevattende geneesmiddelen eveneens voorgesteld, klinische proeven te verrichten over de langetermijnwerking van deze stof.
- 53 In hun rapport van 17 augustus 1999 betreffende fentermine stellen de rapporteur en de corapporteur in de beroepsprocedure, Garattini en De Andres-Trelles, voor te adviseren tot intrekking van deze VHB. Zij onderstrepen met name dat het beste beschikbare bewijs voor de werkzaamheid van fentermine tijdens een gebruik op lange termijn (maar niet langer dan 36 weken) door het rapport van doctor Munro e.a. van 1968 werd geleverd. Volgens dit onderzoek bedroeg het gewichtsverlies minder dan 10 % van het aanvankelijk verlies, gold het enkel voor een beperkt percentage patiënten en zou het verminderen naarmate de behandeling vorderde. Bovendien kon het gewicht aan het einde van de behandeling opnieuw stijgen tot boven het aanvankelijke gewicht. Er bestonden geen onderzoeken over behandelingen van meer dan 36 weken. De beschikbare resultaten vormden geen afdoende bewijs van de langetermijnwerking van fentermine.
- 54 Op 31 mei 1999 heeft het CFS zijn definitief advies over fentermine uitgebracht, waarin het adviseert tot intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die deze stof bevatten omdat de baten/risicobalans ervan negatief is. Het CFS baseert zich daarvoor hoofdzakelijk op dezelfde motieven als die van zijn definitief advies betreffende amfepramon (zie hierboven, punten 39-44). Over deze twee adviezen zijn vergelijkbare, afwijkende opinies geformuleerd (zie hierboven, punt 45).
- 55 In zijn wetenschappelijke conclusies bij het definitief advies betreffende fentermine alsmede in zijn rapport van 31 augustus 1999 betreffende deze stof

merkt het CFS voornamelijk op, in de eerste plaats dat de therapeutische werkzaamheid volgens de meest recente richtsnoeren een significante vermindering van het lichaamsgewicht op lange termijn (minstens één jaar) veronderstelt. Wat meer in het bijzonder fentermine betreft, hebben een aantal kortetermijnstudies aangetoond dat „met fentermine slechts een geringe gewichtsafname kan worden bereikt”. Voor het overige zijn er geen studies beschikbaar met betrekking tot de effecten van fentermine op de risicofactoren van obesitas. Het door een aantal houders van VHB's aangehaalde nieuwe onderzoek levert geen relevante bijkomende informatie op. Na stopzetting van de behandeling doet zich bovendien een snelle gewichtstoename voor en er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die aantonen dat een beperkte kortetermijnwerking op lange termijn een klinisch voordeel in het kader van een anti-obesitasprogramma biedt. Het CFS concludeert dan ook, in dezelfde bewoordingen als in het advies betreffende amfepramon, dat fentermine niet werkzaam is.

- 56 Wat de veiligheid betreft, wijst het CFS eveneens op de bijwerkingen van de betrokken stoffen, die de Commissie in haar beschikking van 9 december 1996 reeds in aanmerking heeft genomen.
- 57 Wat de kans op PPH betreft, erkent het CFS evenwel dat fentermine niet behoorde tot de in het IPPH-onderzoek onderzochte stoffen, op welk onderzoek het zich in zijn advies van 17 juli 1996 had gebaseerd, en dat er „derhalve geen formele gegevens afkomstig uit epidemiologische studies voorhanden zijn”. Na de vaststelling dat verschillende fentermine-gerelateerde gevallen zijn gerapporteerd, suggereert het CFS, dat aangezien het verband tussen fentermine en deze aandoening niet is bewezen, „de mogelijkheid van een verhoogde kans op PPH bij gebruik van fentermine niet kan worden uitgesloten”.
- 58 Wat de kans op hartklepgebreken betreft, merkt het CFS op dat de Food and Drug Administration (Agentschap voor voedsel en geneesmiddelen in de Verenigde Staten; hierna: „FDA”) in 1997 melding heeft gemaakt van talrijke gevallen van hartklepgebreken bij patiënten die waren behandeld met een combinatie van fenfluramine en fentermine, alsmede van vijf gevallen van hartklepgebreken die samenhangen met een monotherapie met fentermine. In

twee gevallen was de behandelingsduur korter dan drie maanden. In de Europese Unie waren aan de autoriteiten voor geneesmiddelenbewaking slechts tien gevallen gemeld (in België) die verband hielden met een combinatie van fentermine en andere anorectica. Het CFS leidt hieruit af dat „hoewel er onvoldoende gegevens voorhanden zijn om te stellen dat het risico van hartklepgebreken toeneemt bij gebruik van fentermine, deze hypothese voor het moment niet uitgesloten kan worden”.

- 59 Het CFS concludeert, zoals voor amfepramon (zie hierboven, punt 44), dat fentermine wegens gebrek aan werkzaamheid een ongunstige baten/risicobalans vertoont.
- 60 Op 9 maart 2000 heeft de Commissie de bestreden beschikking C(2000) 452 vastgesteld.

*Beschikking C(2000) 608, inzake de intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die met name clobenzorex, fenproporex en norpseudoefedrine bevatten, bestreden in de zaken T-83/00, T-84/00 en T-85/00*

- 61 In de brief die het Oostenrijkse ministerie van Arbeid, Volksgezondheid en Sociale Zaken op 31 augustus 1998 aan het CFS heeft gezonden nadat bovenvermelde procedure (punt 26) bij het CFS was ingeleid voor fentermine en amfepramon, stelde dit ministerie vast dat clobenzorex, fenbutrazaat, fenproporex, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrine, fenmetrazine, fendimetrazine en propylhexedrine tot dezelfde groep van aan amfetamine verwante anorectica behoren. Het vermeldde verder dat al deze stoffen waarschijnlijk dezelfde eigenschappen bezitten alsmede dezelfde bijwerkingen vertonen, en het verzocht het CFS een gemotiveerd advies krachtens artikel 15 bis van richtlijn 75/319 uit te brengen over alle geneesmiddelen die deze stoffen bevatten. Het merkte op dat de recente ontwikkelingen met betrekking tot de werkzaamheid van anorectica (namelijk besluiten van het CFS inzake nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van obesitas, de CFS-richtsnoeren en de door de Belgische regering gemelde hartklepgebreken) een nieuwe beoordeling van de baten/risicobalans voor deze stoffen rechtvaardigden.

- 62 Op 17 september 1998 heeft het CFS de in artikel 13 van richtlijn 75/319 bedoelde procedure ingeleid voor de stoffen waarop het Oostenrijkse verzoek betrekking had.
- 63 De rapporteur en de corapporteurs dienden hun wetenschappelijke evaluatie-rapporten over deze stoffen in. Op 12 april 1999 werd bovengenoemd werk-document van professor Winkler (punt 33) aan de leden van het CFS meegedeeld.
- 64 Op 22 april 1999 bracht het CFS over de betrokken stoffen een advies uit waarin het adviseerde tot intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die deze stoffen bevatten. Verzoeksters stelden bij het CFS administratief beroep in tegen dit advies.
- 65 Op 27 augustus 1999 stelden verzoeksters voor, bijkomende klinische proeven te verrichten in overeenstemming met het „meest recente richtsnoer van het CFS”.
- 66 In zijn definitief advies van 31 augustus 1999 (CPMP/2164/99) verwerpt het CFS verzoeksters' beroepen en adviseert het op basis van een onderzoek van de baten/risicobalans tot intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die met name clobenzorex, fenproporex en norpseudoefedrine bevatten. Over dit advies is een vergelijkbare afwijkende opinie geformuleerd als voor de adviezen die respectievelijk amfepramon en fentermine betroffen (zie hierboven, punt 45).
- 67 In zijn wetenschappelijke conclusies bij dit advies merkt het CFS in wezen op, in dezelfde bewoordingen als in zijn adviezen betreffende amfepramon en fenter-

mine (zie hierboven, punten 39 en 55), dat de therapeutische werkzaamheid volgens de meest recente richtsnoeren een significante vermindering van het lichaamsgewicht op lange termijn, gedurende minstens één jaar, veronderstelt.

- 68 Het CFS stelt vast dat een zeer gering aantal dubbelblindproeven heeft aangetoond dat aan amfetamine verwante middelen minstens voor een korte periode het lichaamsgewicht in beperkte mate kunnen verlagen. Bij hogere doses is een meer uitgesproken gewichtsverlies mogelijk, maar met aanzienlijke bijwerkingen. Na enkele weken behandeling ontstaat er evenwel tolerantie. Bovendien neemt het gewicht in geval van stopzetting van de behandeling snel toe en zijn er geen gecontroleerde onderzoeken die aantonen dat een beperkt kortetermijneffect op lange termijn een klinisch voordeel biedt in het kader van een behandeling van obesitas. Wegens het gevaar voor afhankelijkheid ten opzichte van deze stoffen konden voorts geen onderzoeken worden verricht om vast te stellen of deze over een termijn van meer dan drie maanden langdurige gewichtsvermindering teweegbrengen. Het CFS concludeert dat, in de huidige stand van de wetenschappelijke kennis en van de „medische aanbevelingen” inzake behandeling van obesitas, de onderzochte stoffen onvoldoende therapeutische werkzaamheid hebben bij een behandeling van maximaal drie maanden. Aangezien een langere medicatie niet mogelijk is, is het gebruik op lange termijn van deze stoffen niet relevant.
- 69 Wat de veiligheid betreft, wijst het CFS op de bijwerkingen van de betrokken stoffen, zoals in de beschikking van 9 december 1996 reeds is vastgesteld.
- 70 Wat meer in het bijzonder de kans op PPH betreft, stelt het CFS, zoals voor amfepramon (zie hierboven, punt 42), vast dat het IPPH-onderzoek volgens later

gepubliceerde gegevens, waarop het zich in zijn advies van 17 juli 1996 had gebaseerd om het bestaan van dat risico vast te stellen, dienaangaande niet eenduidig was. Wat dat risico betreft merkt het CFS op, dat

„rekening houdend met de gegevens van spontane meldingen en bij gebreke van meer formele epidemiologische gegevens, de mogelijkheid van een verhoogde kans op PPH gerelateerd aan deze werkzame stoffen op dit moment niet uitgesloten kan worden”.

- 71 Wat de kans op hartklepgebreken betreft, verklaart het CFS dat voor de in het advies onderzochte stoffen geen enkel geval is gerapporteerd. Het stelt vast dat tot dusver niet is bewezen dat er een verband bestaat tussen hartklepgebreken en de toediening van deze stoffen.
- 72 Het CFS concludeert, zoals voor amfepramon et fentermine, dat de onderzochte stoffen wegens het ontbreken van werkzaamheid een ongunstige baten/risicoverhouding vertonen (zie hierboven, punt 44).
- 73 Op 9 maart 2000 heeft de Commissie beschikking C(2000) 608 vastgesteld.

## Procedure

- 74 Bij op respectievelijk 30 maart, 3 en 6 april en 17, 22 en 25 mei 2000 ter griffie van het Gerecht neergelegde verzoekschriften hebben verzoeksters de onderhavige beroepen ingesteld.

- 75 Bij afzonderlijke akten, neergelegd ter griffie van het Gerecht op dezelfde dag als de hoofdverzoeken, hebben verzoeksters acht verzoeken tot opschorting van de uitvoering van de drie bestreden beschikkingen ingediend.
- 76 Bij beschikking van 28 juni 2000, Artegodan/Commissie (T-74/00 R, Jurispr. blz. II-2583), heeft de president van het Gerecht de opschorting van de uitvoering van beschikking C(2000) 453 met betrekking tot verzoekster Artegodan gelast. Tegen deze beschikking is geen hogere voorziening ingesteld.
- 77 Bij beschikking van 19 oktober 2000, Trenker/Commissie (T-141/00 R, Jurispr. blz. II-3313), en zes andere beschikkingen van 31 oktober 2000, Bruno Farmaceutici e.a./Commissie (T-76/00 R, Jurispr. blz. II-3557), Schuck/Commissie (T-83/00 R II, Jurispr. blz. II-3585), Roussel en Roussel Diamant/Commissie (T-84/00 R, Jurispr. blz. II-3591), Roussel en Roussel Iberica/Commissie (T-85/00 R, Jurispr. blz. II-3613), Gerot Pharmazeutika/Commissie (T-132/00 R, Jurispr. blz. II-3625), Cambridge Healthcare Supplies/Commissie (T-137/00 R, Jurispr. blz. II-3653), heeft de president van het Gerecht eveneens de opschorting van de drie bestreden beschikkingen met betrekking tot verzoeksters gelast. Tegen deze zeven beschikkingen is hogere voorziening ingesteld door de Commissie. Bij beschikkingen van 11 april 2001, Commissie/Trenker [C-459/00 P (R), Jurispr. blz. I-2823], Commissie/Cambridge Healthcare Supplies [C-471/00 P (R), Jurispr. blz. I-2865], Commissie/Bruno Farmaceutici e.a. [C-474/00 P (R), Jurispr. blz. I-2909], Commissie/Schuck [C-476/00 P (R), Jurispr. blz. I-2995], Commissie/Roussel et Roussel Diamant [C-477/00 P (R), Jurispr. blz. I-3037], Commissie/Roussel et Roussel Iberica [C-478/00 P (R), Jurispr. blz. I-3079] en Commissie/Gerot Pharmazeutika [C-479/00 P (R), Jurispr. blz. I-3121], heeft de president van het Hof deze beschikkingen van het Gerecht vernietigd en de beroepen in kort geding verworpen.
- 78 In de zaak Artegodan/Commissie (T-74/00 R) heeft de Commissie bij op 20 april 2001 ter griffie van het Gerecht ingeschreven verzoekschrift overeenkomstig artikel 108 van het Reglement voor de procesvoering van het Gerecht verzocht om intrekking van de bovengenoemde beschikking van de president van het Gerecht van 28 juni 2000. Bij beschikking van 5 september 2001 (Jurispr.

blz. II-2367) heeft de president van het Gerecht dit verzoek afgewezen. Op 13 november 2001 heeft de Commissie hogere voorziening tegen laatstgenoemde beschikking ingesteld. Bij beschikking van 14 februari 2002 heeft het Hof die beschikking van 5 september 2001 vernietigd en bovengenoemde beschikking van 28 juni 2000 ingetrokken en aldus een einde gemaakt aan de opschorting van de uitvoering van de bestreden beschikking [C(2000) 453] van de Commissie met betrekking tot Artégodan [C-440/01 P (R), Jurispr. blz. I-1489].

- 79 Verzoekster in zaak T-141/00 had in het verzoekschrift gevraagd om voeging van deze zaak met zaak T-76/00. Bij beschikking van 23 juli 2001 heeft de president van de Tweede kamer, alle partijen gehoord, de zaken T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00 voor de mondelinge behandeling en het arrest gevoegd.
- 80 Bij beslissing van 14 maart 2002 heeft het Gerecht overeenkomstig artikel 51, lid 1, van zijn Reglement voor de procesvoering de zaken verwezen naar de Tweede kamer (uitgebreid).
- 81 Bij beschikking van 25 april 2002 heeft de president van de Tweede kamer (uitgebreid), alle partijen gehoord, bovengenoemde zaken en zaak T-147/00 voor de mondelinge behandeling gevoegd.
- 82 Op rapport van de rechter-rapporteur heeft het Gerecht (Tweede kamer — uitgebreid) besloten tot de mondelinge behandeling over te gaan. In het kader van de maatregelen tot organisatie van de procesgang is partijen verzocht een aantal schriftelijke vragen van het Gerecht te beantwoorden en bepaalde documenten over te leggen. Zij hebben aan deze verzoeken voldaan.
- 83 Partijen zijn ter terechtzitting van 7 en 8 mei 2002 in hun pleidooien en hun antwoorden op de vragen van het Gerecht gehoord. Op deze terechtzitting zijn, met name op verzoek van partijen, eveneens de deskundigen gehoord die hen bijstaan.

## Conclusies van partijen

- 84 In zaak T-74/00 concludeert verzoekster dat het het Gerecht behage:
- beschikking C(2000) 453 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;
  - subsidiair, deze beschikking nietig te verklaren voorzover zij in artikel 1, in samenhang met haar bijlage I, Duitsland gelast de VHB voor het preparaat „Tenuate Retard”, dat amfepramon bevat, in te trekken;
  - verweerster te verwijzen in de kosten.
- 85 In zaak T-76/00 concluderen verzoeksters dat het het Gerecht behage:
- beschikking C(2000) 453 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;
  - subsidiair, deze beschikking nietig te verklaren voorzover zij in artikel 1, in samenhang met haar bijlage I, België, Denemarken, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Italië, Luxemburg, Oostenrijk en Spanje gelast de

VHB's voor de door verzoeksters verhandelde geneesmiddelen die amfepramon bevatten, in te trekken;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

86 In zaak T-141/00 concludeert verzoekster dat het het Gerecht behage:

— beschikking C(2000) 453 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

87 In zaak T-83/00 concludeert verzoekster dat het het Gerecht behage:

— beschikking C(2000) 608 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;

— subsidiair, deze beschikking nietig te verklaren voorzover zij in artikel 1, in samenhang met haar bijlage I, Duitsland gelast de VHB's voor de door verzoekster verhandelde geneesmiddelen die norpseudofedrine bevatten, in te trekken;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

88 In zaak T-84/00 concluderen verzoeksters dat het het Gerecht behage:

— beschikking C(2000) 608 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;

— subsidiair, deze beschikking nietig te verklaren voorzover zij in artikel 1, in samenhang met haar bijlage I, Frankrijk en Portugal gelast de VHB's voor de door verzoeksters verhandelde geneesmiddelen die clobenzorex bevatten, in te trekken;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

89 In zaak T-85/00 concluderen verzoeksters dat het het Gerecht behage:

— beschikking C(2000) 608 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;

— subsidiair, deze beschikking nietig te verklaren voorzover zij in artikel 1, in samenhang met haar bijlage I, Spanje en Portugal gelast de VHB's voor de door verzoeksters verhandelde geneesmiddelen die fenproporex bevatten, in te trekken;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

90 In zaak T-132/00 concludeert verzoekster dat het het Gerecht behage:

— beschikking C(2000) 452 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;

— subsidiair, deze beschikking nietig te verklaren voorzover zij in artikel 1, in samenhang met haar bijlage I, Oostenrijk gelast de VHB's voor het door verzoekster verhandelde geneesmiddel „Adipex Retard-Kapseln”, dat fentermine bevat, in te trekken;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

91 In zaak T-137/00 concludeert verzoekster dat het het Gerecht behage:

— beschikking C(2000) 452 van de Commissie van 9 maart 2000 nietig te verklaren;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

92 In de acht gevoegde zaken concludeert verweerster dat het het Gerecht behage:

— de beroepen te verwerpen;

— verzoeksters te verwijzen in de kosten.

### In rechte

93 Tot staving van hun verzoeken om nietigverklaring voeren verzoeksters een reeks middelen aan die als volgt kunnen worden gekwalificeerd en gegroepeerd: in de eerste plaats, onbevoegdheid van de Commissie; in de tweede plaats, schending van de artikelen 11 en 21 van richtlijn 65/65, artikel 15 bis van richtlijn 75/319 en de beginselen van non-retroactiviteit, rechtszekerheid en evenredigheid, alsmede schending van de wezenlijke vormvoorschriften, kennelijk onjuiste beoordeling en van misbruik van bevoegdheid; in de derde plaats, wijziging van het voorwerp van de door het verzoek van België ingeleide arbitrageprocedures; in de vierde plaats, niet-naleving van de in de artikelen 13 en 14 van richtlijn 75/319 voorgeschreven termijnen; in de vijfde plaats, schending van het recht van de betrokken ondernemingen om te worden gehoord; in de zesde plaats, schending van een aantal bepalingen van richtlijn 75/318 en, in de zevende plaats, schending van de motiveringsplicht.

*1. Het middel inzake onbevoegdheid van de Commissie om de bestreden beschikkingen vast te stellen*

*Middelen en argumenten van partijen*

- <sup>94</sup> Alle verzoeksters verklaren dat de Commissie niet bevoegd was om de bestreden beschikkingen vast te stellen. Zij voeren aan dat de VHB's voor de betrokken geneesmiddelen een zuiver nationale aangelegenheid zijn zodat artikel 15 bis van richtlijn 75/319 de Commissie geen geldige rechtsgrondslag biedt om deze beschikkingen vast te stellen. Ingevolge dit artikel kan een lidstaat de in de artikelen 13 en 14 van richtlijn 75/319 voorgeschreven communautaire beslissingsprocedure immers enkel inleiden voor de overeenkomstig hoofdstuk III van deze richtlijn verleende vergunningen.
- <sup>95</sup> Verzoeksters verklaren dienaangaande dat in de Gemeenschap drie procedures voor de verlening van VHB's voor geneesmiddelen naast elkaar bestaan: de in artikel 3, lid 1, van richtlijn 65/65 bedoelde procedure voor de afgifte van een vergunning door de bevoegde nationale instanties, de gedecentraliseerde communautaire procedure waarin hoofdstuk III van richtlijn 75/319 voorziet, en de gecentraliseerde communautaire procedure waarin verordening nr. 2309/93 voorziet.
- <sup>96</sup> Anders dan de Commissie stelt, kan in casu op grond van de omstandigheid dat de betrokken nationale VHB's bij de beschikking van 9 december 1996 zijn aangevuld na een procedure op grond van artikel 12 van richtlijn 75/319, niet worden aangenomen dat deze vergunningen overeenkomstig hoofdstuk III van deze richtlijn zijn verleend en daardoor binnen de toepassingsfeer van artikel 15 bis vallen.

- 97 In de beschikking van 9 december 1996 heeft de Commissie enkel een aantal gegevens in de samenvatting van de kenmerken van het product gewijzigd. Gesteld al dat deze beschikking de VHB's voor de betrokken geneesmiddelen gedeeltelijk zou hebben geharmoniseerd, deze harmonisering kan niet worden gelijkgesteld met de verlening van een VHB overeenkomstig hoofdstuk III van richtlijn 75/319.
- 98 Verzoeksters in de zaken T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132 en T-141/00 stellen dat artikel 15 bis van richtlijn 75/319 duidelijk vermeldt dat de hierin voorgeschreven communautaire arbitrageprocedure enkel geldt voor VHB's die volgens de in artikel 9 van deze richtlijn bedoelde procedure van wederzijdse erkenning zijn verleend. Binnen de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 wil artikel 15 bis waarborgen dat de harmonisatie die bij de afgifte van een VHB door middel van wederzijdse erkenning tot stand is gekomen, bewaard blijft indien een lidstaat ter bescherming van de volksgezondheid een latere wijziging of de intrekking van deze VHB noodzakelijk acht. In dit stelsel zijn VHB's die niet het voorwerp van een wederzijdse erkenning geweest, zuiver nationaal en kan daarvoor dus niet de communautaire arbitrageprocedure uit hoofde van dit artikel worden gevolgd.
- 99 Verzoekster in zaak T-74/00 stelt dat artikel 15 bis van richtlijn 75/319 betrekking heeft op VHB's die via wederzijdse erkenning zijn verleend overeenkomstig artikel 9 van deze richtlijn of volgens de procedures die respectievelijk in de artikelen 10 en 11 van deze richtlijn zijn voorzien. De in artikel 12 van dezelfde richtlijn neergelegde procedure voor raadpleging van het CFS kan evenwel niet leiden tot een „overeenkomstig dit hoofdstuk [III] verleende vergunning”.
- 100 Verzoekster in zaak T-137/00 meent van haar kant dat de artikelen 15 en 15 bis van richtlijn 75/319 in verplichte arbitrageprocedures voorzien ingeval een VHB via wederzijdse erkenning is verleend of nadat de zaak overeenkomstig de artikelen 10, 11 of 12 van dezelfde richtlijn aan het CFS is voorgelegd. Volgens haar heeft „de verlening van de vergunning reeds een bepaalde graad van

harmonisering bereikt” door het optreden van het CFS. Het is dan ook logisch dat de VHB enkel kan worden gewijzigd, geschorst of ingetrokken bij eenvormig besluit binnen de Gemeenschap. De lidstaten blijven daarentegen bevoegd om een in het kader van een zuiver nationale procedure verleende VHB te wijzigen, te schorsen of in te trekken, zelfs indien deze vergunning reeds een wijziging heeft ondergaan na het advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319. In dat kader kunnen de lidstaten overeenkomstig de artikelen 11 en 12 van deze richtlijn de zaak voor advies aan het CFS voorleggen.

- 101 Tot staving van hun respectieve stellingen voeren verzoeksters in de zaken T-74/00 en T-137/00 aan dat op basis van artikel 12 van richtlijn 75/319 zelfs geen gedeeltelijke harmonisering van de nationale VHB's mogelijk is. De Commissie wordt in dit artikel immers niet gemachtigd een dwingende maatregel vast te stellen. Evenals de artikelen 10 en 11 van dezelfde richtlijn, voorziet dit artikel enkel uitdrukkelijk in de raadpleging van het CFS volgens de in artikel 13 van deze richtlijn omschreven procedure. De beschikking van 9 december 1996 is dan ook onwettig en kan niet dienen als grondslag voor de bevoegdheid van de Commissie uit hoofde van artikel 15 bis van deze richtlijn.
- 102 In antwoord op een vraag van het Gerecht hebben alle verzoeksters ter terechtzitting verklaard dat de artikelen 15 en 15 bis van richtlijn 75/319 uitdrukkelijk voorzien in de toepassing van de procedures van de artikelen 13 en 14 van de richtlijn. In die omstandigheden is het feit dat de artikelen 10, 11 en 12 van richtlijn 75/319 niet verwijzen naar de in artikel 14 voorgeschreven beslissingsprocedure, geen leemte in de bewoordingen van deze bepalingen, hetgeen wordt bevestigd door de volledig identieke bewoordingen van de overeenstemmende artikelen in het wetboek betreffende geneesmiddelen.
- 103 Bovendien is volgens verzoekster in zaak T-74/00 de in artikel 15 bis van richtlijn 75/319 bedoelde procedure, rekening houdend met name met het voorwerp en het doel van dit artikel, niet „naar analogie” van toepassing in het geval van nationale VHB's die uit hoofde van artikel 12 van deze richtlijn gedeeltelijk zijn gewijzigd. In het kader van de procedure van wederzijdse erkenning van artikel 9

van deze richtlijn worden immers alle in de artikelen 4, 4 bis en 4 ter van richtlijn 65/65 genoemde gegevens en bescheiden — die aan de bevoegde instantie van een lidstaat waren meegedeeld ter verkrijging van een nationale vergunning voor het in de handel brengen — krachtens artikel 9, lid 1, van richtlijn 75/319 verzonden aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar de aanvragen tot erkenning van de aanvankelijke nationale vergunning waren ingediend. Het „concordant onderzoek” van deze omvangrijke documentatie door de lidstaten rechtvaardigt volgens verzoekster de in artikel 15 bis van richtlijn 75/319 bedoelde arbitrageprocedure. Een dergelijke rechtvaardiging ontbreekt evenwel in geval van een zuiver nationale vergunning die krachtens artikel 12 van deze richtlijn is gewijzigd.

- 104 De Commissie weerlegt dit betoog. Blijkens de bewoordingen van artikel 15 bis van richtlijn 75/319, die uitdrukkelijk betrekking hebben op de vergunningen die zijn verleend overeenkomstig hoofdstuk III — dat de artikelen 8 tot en met 15 ter omvat — doelt dit artikel niet enkel op de VHB's die volgens de in artikel 9 van dezelfde richtlijn bedoelde procedure van wederzijdse erkenning zijn verleend, maar heeft het ook betrekking op de krachtens artikel 12 van deze richtlijn geharmoniseerde VHB's.
- 105 Bovendien bevestigt een teleologische uitlegging van artikel 15 bis van richtlijn 75/319, dat een krachtens artikel 12 van deze richtlijn geharmoniseerde VHB binnen de toepassings sfeer van dit artikel 15 bis valt. Evenals de artikelen 15 en 15 ter van dezelfde richtlijn heeft artikel 15 bis immers tot doel, ter bescherming van de volksgezondheid en ter vrijwaring van de gemeenschappelijke markt, te voorkomen dat de eenvormige beoordeling van een aantal geneesmiddelen of groepen van geneesmiddelen door eenzijdige nationale maatregelen op de helling wordt geplaatst.
- 106 Inzonderheid staat het doel van artikel 15 bis in de weg aan een restrictieve uitlegging volgens welke gedeeltelijke harmonisaties niet binnen de werkingssfeer van dit artikel vallen. De Commissie merkt dienaangaande op dat zij in punt 7 van haar mededeling 98/C 229/03 over de communautaire procedures voor vergunningen om geneesmiddelen in de handel te brengen (PB C 229, blz. 4) heeft

gepreciseerd dat „het beginsel dat de bereikte harmonisatie ook behouden moet blijven, [...] niet alleen [geldt] voor geneesmiddelen waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure is gevolgd [maar] ook voor alle andere gevallen waarin een samenvatting van de kenmerken van het product via een communautaire procedure volledig of gedeeltelijk is geharmoniseerd”.

- 107 In casu zijn de nationale VHB's voor geneesmiddelen die de in de bestreden beschikkingen vermelde stoffen bevatten, op Europees niveau gedeeltelijk geharmoniseerd bij de op basis van artikel 12 van richtlijn 75/319 vastgestelde beschikking van 9 december 1996, doordat de lidstaten is gelast de samenvatting van de kenmerken van het product met betrekking tot deze geneesmiddelen aanzienlijk te wijzigen. De in artikel 4 bis van richtlijn 65/65 bedoelde samenvatting van de kenmerken van het product vormt immers de essentie van een VHB voor een geneesmiddel. In het bijzonder vertegenwoordigen de klinische gegevens die deze samenvatting overeenkomstig artikel 4 bis, punt 5, van deze richtlijn bevat, het meest directe middel om de volksgezondheid te beschermen overeenkomstig de hoofddoelstelling van richtlijn 65/65 (eerste overweging van de considerans). De vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen zijn aldus wezenlijk en „ingrijpend” gewijzigd bij de beschikking van 9 december 1996.
- 108 De Commissie betwist dienaangaande verzoeksters' argument dat haar beschikking van 9 december 1996 de VHB's voor de betrokken geneesmiddelen niet heeft geharmoniseerd, omdat artikel 12 van richtlijn 75/319 niet in de toepassing van de beslissingsprocedure van artikel 14 van deze richtlijn voorziet. Volgens haar voorzien de artikelen 13 en 14 van deze richtlijn in een enkele procedure voorzover artikel 14, lid 1, bepaalt dat de Commissie een ontwerp-beschikking opstelt na ontvangst van het advies van het CFS dat haar wordt overgezonden overeenkomstig artikel 13, lid 5.
- 109 Ter terechtzitting heeft de Commissie in antwoord op een vraag van het Gerecht nog verklaard, dat alle bepalingen van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 moeten worden uitgelegd uit het oogpunt van de in artikel 8 van deze richtlijn omschreven doelstelling, namelijk het vergemakkelijken van gemeenschappelijke beslissingen van de lidstaten over vergunningen voor geneesmiddelen. Deze

doelstelling wordt concreet verwezenlijkt door de automatische toepassing van de beslissingsprocedure van artikel 14 van deze richtlijn, na raadpleging van het CFS overeenkomstig artikel 13 van deze richtlijn. Deze doelstelling wordt bevestigd door de vierde overweging van de considerans van richtlijn 93/39, die in wezen verklaart dat de lidstaten in geval van een meningsverschil in de procedure van wederzijdse erkenning de zaak aan het CFS moeten voorleggen om aldus te komen tot een enkele beslissing, en door artikel 7 bis van richtlijn 65/65, volgens hetwelk een lidstaat die van oordeel is dat de door een andere lidstaat verleende VHB voor een geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren, verplicht is „de procedures van de artikelen 10 tot en met 14 van richtlijn 75/319” toe te passen. De onlosmakelijke verbondenheid tussen de procedures van de artikelen 13 en 14 — aldus bevestigd door artikel 7 bis van richtlijn 65/65 en de vierde overweging van de considerans van richtlijn 93/39, in het kader van artikel 10 van richtlijn 75/319 — geldt ook in het kader van artikel 12 van deze richtlijn, omdat dit artikel betrekking heeft op de „specifieke gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn”. In casu is de beschikking van 9 december 1996 dus rechtsgeldig vastgesteld.

- 110 Hoe dan ook is deze beschikking door verzoeksters niet tijdig bestreden en kan de rechtsgeldigheid ervan derhalve niet meer worden betwist. De harmonisatie van de nationale VHB's die in 1996 tot stand is gebracht, moet dus behouden blijven, los van de — in casu irrelevante — vraag hoe artikel 12 van richtlijn 75/319 dient te worden uitgelegd. In deze omstandigheden behoorde de intrekking van deze vergunningen, volgens de antwoorden die de Commissie ter terechtzitting heeft gegeven op de vragen van het Gerecht, hoe dan ook tot de bevoegdheid van deze instelling uit hoofde van artikel 15 bis van deze richtlijn.
- 111 Ten slotte leidt verzoeksters' stelling volgens de Commissie tot een situatie waarin het ondanks een beslissing tot harmonisatie binnen de Gemeenschap uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319 mogelijk blijft dat geneesmiddelen in bepaalde lidstaten een vergunning krijgen terwijl de vergunning in andere lidstaten wordt ingetrokken, hetgeen onverenigbaar zou zijn met de gemeenschappelijke markt. Bovendien houdt deze stelling geen rekening met het feit dat de lidstaten in elk geval deelnemen aan de procedure van artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319, aangezien zij in het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zijn vertegenwoordigd.

*Beoordeling door het Gerecht*

- 112 Om te beginnen dient te worden bepaald, welk juridisch regime op grond van de beginselen van overgangsrecht van toepassing is op de VHB's voor de geneesmiddelen waarop de bestreden beschikkingen betrekking hebben. Vervolgens dient de juridische draagwijdte van de controverse betreffende de gevolgen van de beschikking van 9 december 1996 te worden vastgesteld, waarna de relevante bepalingen van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 dienen te worden onderzocht teneinde uit te maken of de intrekking van de betrokken vergunningen tot de bevoegdheid van de Commissie behoorde.

Juridisch regime van de VHB's voor de in de bestreden beschikkingen beoogde geneesmiddelen op grond van de beginselen van overgangsrecht

- 113 Tussen partijen staat vast dat de VHB's voor de in de bestreden beschikkingen beoogde geneesmiddelen zijn verleend en in voorkomend geval zijn verlengd volgens de nationale procedures die respectievelijk toepasselijk zijn in de verschillende betrokken lidstaten, en niet volgens de in hoofdstuk III van richtlijn 75/319 voorziene procedure van wederzijdse erkenning, gekoppeld aan arbitrageprocedures.
- 114 Wanneer de beschikking van 9 december 1996 buiten beschouwing wordt gelaten, waren deze vergunningen aldus zuiver nationaal van aard. Die beschikking buiten beschouwing gelaten, hadden de betrokken lidstaten derhalve, toen de bestreden beschikkingen werden vastgesteld, een uitsluitende bevoegdheid voor de schorsing, de wijziging of de intrekking van de vergunningen, welke bevoegdheid na de invoering van de procedure van wederzijdse erkenning bij richtlijn 93/39 in beginsel een restbevoegdheid is.
- 115 Er zij immers aan herinnerd dat sinds 1 januari 1998 binnen de Gemeenschap slechts twee autonome, afzonderlijke procedures voor vergunning en bewaking van geneesmiddelen naast elkaar bestaan: enerzijds de gecentraliseerde com-

munautaire procedure, die is ingevoerd bij verordening nr. 2309/93 en sinds 1 januari 1995 van toepassing is, en anderzijds de „gedecentraliseerde communautaire procedure”, volgens de bewoordingen van de zevende overweging van de considerans van verordening nr. 2309/93. Laatstgenoemde procedure, die eveneens sinds 1 januari 1995 van toepassing is, is in hoofdstuk III van richtlijn 75/319 ingevoerd in de vorm van een procedure van wederzijdse erkenning van de aanvankelijke nationale VHB voor het betrokken geneesmiddel — die door de referentielidstaat wordt afgegeven volgens de in richtlijn 65/65 genoemde gemeenschappelijke criteria van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid — gekoppeld aan communautaire arbitrageprocedures, die in geval van mislukking van de procedure van wederzijdse erkenning en met betrekking tot het beheer van de onder deze regeling vallende VHB's van toepassing zijn.

116 In dit verband kan aan de hand van artikel 9 van richtlijn 75/319 alsmede de artikelen 7 en 7 bis van richtlijn 65/65, die de toepassings sfeer van de procedure van wederzijdse erkenning afbakenen, a contrario het in beginsel residuele gebied van de uitsluitende bevoegdheid van de lidstaten worden bepaald. Sinds 1 januari 1995 is deze uitsluitende bevoegdheid beperkt tot de verlening en het beheer van de VHB's voor geneesmiddelen die slechts in één lidstaat worden verhandeld, alsmede tot het beheer van de zuiver nationale vergunningen die vóór deze datum of tijdens de overgangperiode van 1 januari 1995 tot en met 31 december 1997 zijn verleend. De relevante bepalingen van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 voorzien immers uitdrukkelijk alleen voor het beheer van de overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunningen in de toepassing van een communautaire procedure. Voorts blijkt uit artikel 4 van richtlijn 93/39, in samenhang met artikel 7 bis van richtlijn 65/65, dat de lidstaten tijdens de overgangperiode bevoegd waren om de VHB's voor reeds in een of meerdere lidstaten verhandelde geneesmiddelen te verlenen, wanneer de aanvrager voor de nationale vergunning-procedure koos in plaats van voor de procedure van wederzijdse erkenning.

117 Het onderhavige geschil moet worden beoordeeld in het kader van het zojuist omschreven stelsel, dat sinds 1 januari 1995 van toepassing is. Volgens de beginselen van overgangsrecht moest dit nieuwe stelsel immers onmiddellijk worden toegepast op de toekomstige gevolgen en het ex-nunc-beheer van de eerder verleende VHB's (zie in die zin arrest Hof van 4 juli 1973, Westzucker, 1/73, Jurispr. blz. 723, punt 5). In casu waren de betrokken nationale vergunningen dus onmiddellijk onderworpen aan de relevante bepalingen van richtlijn 75/319, zoals gewijzigd bij richtlijn 93/39.

- 118 De gevolgen van de beschikking van 9 december 1996 voor de kwalificatie van deze vergunningen, en daarmee samenhangend, de bevoegdheid van de Commissie om de bestreden beschikkingen vast te stellen, moeten op basis van deze regelgeving worden beoordeeld.

Juridische draagwijdte van de controverse over de gevolgen van de beschikking van 9 december 1996

- 119 Het Gerecht dient uit te maken of de VHB's voor de geneesmiddelen waarop de bestreden beschikkingen betrekking hebben, na de wijziging ervan overeenkomstig de beschikking van 9 december 1996 binnen de toepassingsfeer van artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319 vielen.
- 120 Dienaangaande zij meteen vastgesteld dat de Commissie terecht stelt dat deze wijziging betrekking had op een essentieel onderdeel van bovengenoemde vergunningen (zie hierboven, punt 107). Deze zijn in de praktijk gedeeltelijk geharmoniseerd, ongeacht de vraag of deze harmonisatie het gevolg was van een door de Commissie rechtsgeldig vastgesteld dwingend besluit.
- 121 Artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319 heeft betrekking op de „overeenkomstig dit hoofdstuk [III van deze richtlijn] verleende vergunningen”. Het bepaalt in hoofdzaak dat de wijziging, de schorsing of de intrekking van deze vergunningen, waartoe ter bescherming van de volksgezondheid wordt besloten op initiatief van een lidstaat, tot de uitsluitende bevoegdheid behoren van de Commissie, die na het advies van het CFS uitspraak doet volgens de procedures van de artikelen 13 en 14 van richtlijn 75/319. Omgekeerd blijven de wijziging, de schorsing en de intrekking van de VHB's die niet binnen de toepassingsfeer van artikel 15 bis vallen, in beginsel onderworpen aan de uitsluitende bevoegdheid van de lidstaten.

- 122 In casu betogen verzoeksters in wezen dat de nationale vergunningen die in het kader van een procedure op grond van artikel 12 van richtlijn 75/319 zijn geharmoniseerd, onder de uitsluitende bevoegdheid van de lidstaten blijven vallen.
- 123 Verweerster steunt van haar kant met name op haar mededeling van 22 juli 1998 ten betoge dat het beheer van deze vergunningen onder een communautaire arbitrageprocedure valt.
- 124 Deze mededeling kan echter geen authentieke uitlegging van de desbetreffende bepalingen vormen. Zij kan enkel tot doel hebben, de door de Commissie voorgestane uitlegging van de regeling betreffende de communautaire procedures van VHB's voor geneesmiddelen kenbaar te maken. Hoewel deze gemeenschapsinstelling het recht heeft, in een dergelijke mededeling een aantal bepalingen van de toepasselijke regeling te verduidelijken of zelfs aan te vullen om het nuttig effect ervan te verzekeren, kan deze mededeling niet tot gevolg hebben dat de dwingende regels waarin de regeling voorziet, worden gewijzigd (zie in die zin arrest Hof van 16 juni 1994, Peugeot/Commissie, C-322/93 P, Jurispr. blz. I-2727, punten 12 en 15, en arrest Gerecht van 22 april 1993, Peugeot/Commissie, T-9/92, Jurispr. blz. II-493, punten 44 en 46). In het bijzonder kan zij niet de toepassing van een communautaire arbitrageprocedure waarin de toepasselijke regelgeving niet heeft voorzien, tot regel verheffen.
- 125 In het onderhavige geval bevatten de bewoordingen van de artikelen 12 en 15 bis van richtlijn 75/319 geen nauwkeurige aanwijzing. Nagegaan dient dan ook te worden of artikel 15 bis, lid 1, in het systeem van hoofdstuk III van deze richtlijn en gelet op de doelstellingen van deze laatste, in samenhang met artikel 12 aldus kan worden uitgelegd dat het eveneens betrekking heeft op de in het kader van artikel 12 geharmoniseerde nationale VHB's.
- 126 Daartoe moet, rekening houdend met de feiten en het betoog van partijen, in de eerste plaats worden nagegaan of — zoals de Commissie verklaart — artikel 12

een arbitrageprocedure instelt waardoor de bevoegdheid van de betrokken lidstaten aan de Gemeenschap wordt overgedragen. In de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 worden de wijziging, de intrekking en de schorsing van in het kader van een arbitrageprocedure geharmoniseerde VHB's noodzakelijkerwijs immers beheerst door artikel 15 bis van deze richtlijn. Voorzover de in hoofdstuk III van richtlijn 75/319 neergelegde procedure van wederzijdse erkenning het nemen van gemeenschappelijke beslissingen tot doel heeft, hoeft voor de kwalificatie van deze vergunningen op basis van de toepassingsvoorwaarden van artikel 15 bis, lid 1, van deze richtlijn, geen onderscheid te worden gemaakt naargelang de harmonisatie tot stand is gekomen bij het verlenen van de aanvankelijke vergunningen dan wel later, bij een ingrijpende wijziging ervan.

- 127 Indien artikel 12 daarentegen aldus dient te worden uitgelegd dat hiermee een eenvoudige adviesprocedure wordt ingevoerd, mist de beschikking van 9 december 1996 wettelijke grondslag. Hoewel deze beschikking definitief is aangezien zij niet tijdig is aangevochten, kan zij geen wijziging brengen in de verdeling van de bevoegdheden tussen de lidstaten en de Gemeenschap, zoals deze voortvloeit uit de voor de intrekking van de VHB's relevante regelgeving. In dat geval dient in de tweede plaats te worden nagegaan of nationale VHB's voor geneesmiddelen, die na advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319 door de lidstaten vrijwillig zijn geharmoniseerd, kunnen worden gelijkgesteld met „overeenkomstig [hoofdstuk III] van deze richtlijn verleende” VHB's.

De autoriteit die bevoegd is om uitspraak te doen na advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319

- 128 Vastgesteld moet worden of de Commissie ten gevolge van de raadpleging van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319 (artikel 31 van het wetboek) bevoegdheid verkrijgt om uitspraak te doen volgens de beslissingsprocedure van artikel 14 van deze richtlijn, hoewel artikel 12 enkel uitdrukkelijk voorziet in toepassing van de adviesprocedure van artikel 13. Daartoe dient artikel 12 van richtlijn 75/319 binnen de structuur van hoofdstuk III van deze richtlijn te

worden uitgelegd, na een onderzoek van de voornaamste bepalingen betreffende de procedure van wederzijdse erkenning. Omdat een aantal bepalingen van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 onnauwkeurig en bijgevolg ondoorzichtig zijn, is een grondig onderzoek van de bepalingen betreffende de procedure van wederzijdse erkenning, hoewel zij in casu niet van toepassing zijn, voor een systematische uitlegging van artikel 12 van deze richtlijn onmisbaar.

- 129 In de eerste plaats zij eraan herinnerd dat volgens de in artikel 9, lid 4, van richtlijn 75/319 (artikel 28, lid 4, van het wetboek) neergelegde procedure van wederzijdse erkenning, de betrokken lidstaten de door de referentielidstaat verleende aanvankelijke VHB in beginsel erkennen binnen 90 dagen na ontvangst van de aanvraag en van het door deze lidstaat opgestelde beoordelingsrapport, behalve in het in artikel 10, lid 1, van deze richtlijn (artikel 29, lid 1, van het wetboek) bedoelde „uitzonderlijke geval” waarin een lidstaat niet overgaat tot erkenning van de aanvankelijke vergunning.
- 130 In dat geval voorziet artikel 10, lid 2, van dezelfde richtlijn (artikel 29, lid 2, van het wetboek) in de toepassing van een procedure in twee fasen. Om te beginnen stellen alle betrokken lidstaten „alles in het werk om overeenstemming te bereiken omtrent hetgeen met de aanvraag moet worden gedaan”. Indien zij er binnen de in het vorige punt genoemde termijn niet in slagen tot overeenstemming te komen, leggen zij de zaak vervolgens aan het CFS voor en „wordt de in artikel 13 bedoelde procedure gevolgd”. Deze procedure is zuiver consultatief.
- 131 Hieruit volgt dat, terwijl de artikelen 15 en 15 bis van richtlijn 75/319 uitdrukkelijk voorzien in de toepassing van de procedures van de artikelen 13 en 14 van deze richtlijn, artikel 10, lid 2, niet uitdrukkelijk een communautaire arbitrageprocedure voorschrijft in geval van mislukking van het overleg tussen de lidstaten. De vraag rijst dan ook welke juridische betekenis dient te worden toegekend aan de omstandigheid dat in het kader van de procedure van wederzijdse erkenning niet uitdrukkelijk wordt verwezen naar de beslissingsprocedure van artikel 14.

- 132 Dienaangaande moet worden vastgesteld dat het doel van de procedure van wederzijdse erkenning zich verzet tegen een letterlijke uitlegging van artikel 10, lid 2, van richtlijn 75/319, die de toepassing van de procedure van artikel 14 zou uitsluiten. Overweging nr. 12 van de considerans van het wetboek, die in wezen de vierde overweging van de considerans van richtlijn 93/39 tot invoering van de procedure van wederzijdse erkenning overneemt, luidt als volgt: „Een vergunning om een geneesmiddel voor menselijk gebruik in één lidstaat in de handel te brengen [...] moet door de bevoegde autoriteiten van de overige lidstaten worden erkend, tenzij er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik gevaaren voor de volksgezondheid kan opleveren. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel behoort er op gemeenschappelijk niveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkele, voor de betrokken lidstaten bindende beslissing over de geschilpunten te komen. Deze beslissing moet tot stand komen met gebruikmaking van een snelle procedure, waarbij zorg wordt gedragen voor nauwe samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten.” De achtste overweging van de considerans van verordening nr. 2309/93 bevestigt bovendien, dat volgens richtlijn 93/39 bij een meningsverschil tussen lidstaten „deze zaak dient te worden geregeld bij een bindend besluit van de Gemeenschap, na een wetenschappelijke beoordeling van de problematiek in het kader van [het CFS]”.
- 133 Artikel 10, lid 2, van richtlijn 75/319 moet dan ook worden uitgelegd in samenhang met overweging nr. 12 van het wetboek, in die zin dat indien de lidstaten hun meningsverschillen niet binnen de voorgeschreven termijn bijleggen, zij verplicht zijn bij het CFS een arbitrageprocedure in te leiden voor de toepassing van de procedures van de artikelen 13 en 14 van genoemde richtlijn. In dit kader krijgt de in overweging nr. 12 van het wetboek genoemde nauwe samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten concreet gestalte door de toepassing van de regelgevingsprocedure, waarin de Commissie wordt bijgestaan door het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat overeenkomstig artikel 2 ter van richtlijn 75/318 is samengesteld uit vertegenwoordigers van de lidstaten en door een vertegenwoordiger van de Commissie wordt voorgezeten.
- 134 Deze uitlegging strookt met de bewoordingen van de artikelen 13 en 14 van richtlijn 75/319. Zoals de Commissie opmerkt, wordt overeenkomstig artikel 13, lid 5, het advies van het CFS na afloop van de adviesprocedure niet alleen naar de

lidstaten en de houders van de desbetreffende VHB's gezonden, maar ook naar de Commissie. Terwijl bovendien artikel 13, lid 1, bepaalt dat het CFS beraadslaagt en een advies uitbrengt „indien er een beroep wordt gedaan op de in dit artikel beschreven procedure”, vermeldt artikel 14 enkel dat de Commissie binnen dertig dagen na ontvangst van het advies een ontwerp van beschikking opstelt, met een verwijzing naar de regelgevingsprocedure voor de vaststelling van de definitieve beschikking. Hieruit volgt dat de procedures van de artikelen 13 en 14 van richtlijn 75/319 voor de totstandkoming van een gemeenschapsbeslissing in beginsel automatisch op elkaar moeten aansluiten. In dit verband kan door een teleologische en systematische uitlegging van artikel 10, lid 2, van deze richtlijn een leemte in de formulering van dit artikel worden aangevuld die voortvloeit uit de omstandigheid dat het geen uitdrukkelijke verwijzing naar de procedure van artikel 14 bevat.

- 135 Bovendien verzekert enkel deze uitlegging het nuttig effect van de bepalingen inzake de procedure van wederzijdse erkenning. Inzonderheid bij de toepassing van de procedure in twee fasen overeenkomstig artikel 10, lid 2, van richtlijn 75/319 zou de tweede fase, die juist in werking wordt gesteld wanneer het overleg tussen de lidstaten in de eerste fase mislukt, haar doeltreffendheid missen indien zij zuiver consultatief was. Indien het een adviesprocedure betrof, hoewel de vroegere regeling in een aantal gevallen reeds voorzag in verplichte raadpleging van het CFS, zou de raadpleging van dit comité alleen maar vertraging oplopen door de invoering, bij richtlijn 93/39, van een eerste fase van overleg vóór de raadpleging van het CFS. In het vooruitzicht van de geleidelijke harmonisatie van de regelgeving inzake geneesmiddelen is de invoering van een procedure in twee fasen logischerwijze derhalve slechts gerechtvaardigd indien de tweede fase een voor de lidstaten bindende arbitrage inhoudt.

- 136 In dit verband dient het Gerecht in de tweede plaats vast te stellen, of artikel 12 van richtlijn 75/319, evenals artikel 10, lid 2, in de structuur van hoofdstuk III van deze richtlijn en rekening houdend met de nagestreefde doelstellingen, in die zin kan worden uitgelegd dat het impliciet de toepassing van de procedure van artikel 14 voorschrijft.

137 Bovengenoemd artikel 12 (punt 10) is aanzienlijk gewijzigd bij richtlijn 93/39. In de vroegere versie (zoals gewijzigd bij richtlijn 83/570) luidde het:

„De bevoegde instanties van de lidstaten kunnen in bijzondere gevallen die van belang zijn voor de Gemeenschap, de zaak aan het [CFS] voorleggen alvorens te beslissen over een aanvraag, een schorsing of een intrekking van een [VHB].”

138 De wijzigingen die bij richtlijn 93/39 in artikel 12 zijn aangebracht, wettigen evenwel niet de conclusie dat dit artikel, aldus gewijzigd, een arbitrageprocedure invoert. De wijzigingen hielden uitsluitend in dat het initiatief om de zaak aan het CFS voor te leggen, dat vroeger alleen door de lidstaten kon worden genomen, wordt uitgebreid tot de Commissie en de aanvragers of de houders van VHB's. Tegelijkertijd blijkt uit de bewoordingen van artikel 12 niet meer uitdrukkelijk dat de bevoegdheid om de definitieve beslissing te nemen bij de autoriteiten van de betrokken lidstaten berust, wat gelet op de uitgebreidere raadpleging van het CFS redactionele redenen kan hebben. Voorts is beklemtoond dat het CFS met name kan worden geconsulteerd om rekening te houden met de gegevens die in het kader van de geneesmiddelenbewaking zijn verzameld. Bovendien is de raadpleging van het CFS thans niet alleen mogelijk vóór elke beslissing over de aanvraag, de schorsing of de intrekking van een VHB, maar ook vóór elke wijziging in de voorwaarden van een vergunning.

139 In deze omstandigheden is de Commissie slechts bevoegd om beslissingen over nationale VHB's te nemen na raadpleging van het CFS krachtens artikel 12 van richtlijn 75/319, indien deze bevoegdheid duidelijk voortvloeit uit de doelstelling van deze bepaling of expliciet blijkt uit het in hoofdstuk III van deze richtlijn neergelegde stelsel.

140 Anders dan artikel 10, lid 2, van richtlijn 75/319, dat betrekking heeft op de procedure van wederzijdse erkenning en daardoor moet worden uitgelegd

overeenkomstig de doelstelling van die procedure, zoals specifiek omschreven in overweging nr. 12 van het wetboek, behoort artikel 12 van richtlijn 75/319, evenals artikel 11 van deze richtlijn, niet tot de bepalingen die de procedure van wederzijdse erkenning regelen. Deze procedure wordt speciaal geregeld door de artikelen 9 en 10 wat de verlening van de VHB's betreft, en door de artikelen 15 en 15 bis wat het beheer ervan betreft.

141 Voorts kan artikel 12 van richtlijn 75/319, anders dan de Commissie betoogt, niet op basis van artikel 8 van deze richtlijn in die zin worden uitgelegd dat hiermee een communautaire arbitrageprocedure wordt ingesteld of dat het advies van het CFS, dat met name aan de lidstaten wordt meegedeeld, verbindend is voor deze lidstaten. Artikel 8 bepaalt immers enkel dat het CFS is opgericht om het nemen van gemeenschappelijke beslissingen van de lidstaten met betrekking tot VHB's voor geneesmiddelen te vergemakkelijken. De Franse versie van dit artikel — die gewag maakt van een „attitude commune” van de lidstaten en hiermee de bewoordingen overneemt uit het artikel zoals dit vóór de wijziging ervan bij richtlijn 93/39 luidde en op dat punt afwijkt van de andere taalversies — is dienaangaande onjuist.

142 Om al deze redenen moet artikel 12 van deze richtlijn, dat geen expliciete omschrijving van zijn toepassingsfeer bevat, in de structuur van hoofdstuk III worden toegepast op het residuele domein van de uitsluitende bevoegdheid van de lidstaten of bij de verlening van de aanvankelijke VHB voor een geneesmiddel door de referentielidstaat (zie hierboven, punten 115 en 116). In dit verband is het logisch dat dit artikel enkel voorziet in de mogelijkheid om het CFS krachtens artikel 13 te raadplegen. De lidstaten, die de loutere mogelijkheid hebben om het CFS te raadplegen, mag immers niet impliciet hun bevoegdheid worden ontnomen indien zij van deze mogelijkheid gebruik maken of indien de Commissie, de aanvrager of de houder van een VHB krachtens artikel 12 de zaak aan het CFS voorlegt.

143 Anders dan verweerster verklaart, kan een dergelijke bevoegdheidsoverdracht, voorzover niet expliciet in die zin is bepaald, niet worden gelegitimeerd door het

begrip „belangen van de Gemeenschap”, dat de toepassingsfeer van artikel 12 van richtlijn 75/319 afbakt en reeds vóór de invoering van communautaire arbitrageprocedures bij richtlijn 93/39 de raadpleging van het CFS uit hoofde van dit artikel rechtvaardigde.

- 144 Bovendien zijn de bewoordingen van de artikelen 13, lid 5, en 14, lid 1, van richtlijn 75/319, waarin wordt bevestigd dat de adviesprocedure en de communautaire beslissingsprocedure in beginsel op elkaar moeten aansluiten (zie hierboven, punt 134), op zich onvoldoende grondslag om artikel 12 aldus uit te leggen dat hiermee een communautaire arbitrageprocedure wordt ingesteld. Bovengenoemde bepalingen van de artikelen 13 en 14, waarop verweerster zich beroept, zijn immers zuiver procedureel van aard. Voorzover zij geen bepaling bevatten die expliciet in een overdracht van bevoegdheid aan de Gemeenschap voorziet, geven zij dan ook geen aanwijzing over de uitlegging van artikel 12 van richtlijn 75/319. In de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 heeft de automatische band tussen de adviesprocedure en de beslissingsprocedure, die in de artikelen 13, lid 5, en 14, lid 1, van deze richtlijn concreet gestalte krijgt, specifiek betrekking op de procedure van wederzijdse erkenning, die juist het voorwerp is van dat hoofdstuk, hetwelk in hoofdstuk 4 van titel III van het wetboek trouwens is overgenomen onder de titel „Wederzijdse vergunningerkenning”.
- 145 Bovendien levert de omstandigheid dat een lidstaat krachtens artikel 15 bis, lid 2, van richtlijn 75/319 in uitzonderlijke gevallen „onverminderd artikel 12” een VHB voor een geneesmiddel kan schorsen totdat een definitieve beschikking is vastgesteld, geen aanwijzing op over de uitlegging van artikel 12.
- 146 Ten slotte wordt in de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 de verschillende aard van de procedures van de artikelen 11 en 12 enerzijds en de arbitrageprocedure van artikel 10, lid 2, anderzijds, eveneens bevestigd door de wezenlijke verschillen in de aan het CFS mee te delen documenten. Terwijl het comité in het kader van de arbitrageprocedure alle met name in artikel 4 van richtlijn 65/65 bedoelde gegevens en bescheiden ontvangt, bepalen de artikelen 11

en 12 enkel dat „de lidstaten en de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon [...] het Comité alle over de betrokken aangelegenheid beschikbare gegevens [verstrekken]”. Deze elementen bevestigen dat de procedures van de artikelen 11 en 12 louter consultatief zijn.

147 Hieruit volgt dat, in de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 en rekening houdend met de doelstellingen die deze nastreeft, artikel 12 niet aldus kan worden uitgelegd, dat de Commissie hierdoor impliciet wordt gemachtigd volgens de procedure van artikel 14 een dwingende beschikking vast te stellen.

148 Aangezien de beschikking van 9 december 1996 door de betrokken lidstaten ten uitvoer is gelegd, moet in casu evenwel worden nagegaan of, in de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319, vergunningen die door deze lidstaten na de raadpleging van het CFS uit hoofde van artikel 12 van deze richtlijn zijn geharmoniseerd, niettemin kunnen worden gelijkgesteld met overeenkomstig hoofdstuk III verleende VHB's (zie hierboven, punt 127).

Kwalificatie van de door de lidstaten na advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319 geharmoniseerde nationale VHB

149 Zoals reeds is vastgesteld (zie hierboven, punten 115 en 128-135), berust het in hoofdstuk III van richtlijn 75/319 ingevoerde stelsel van harmonisatie op het beginsel van wederzijdse erkenning, gekoppeld aan dwingende arbitrageprocedures. In dit kader vallen de nationale VHB's die overeenkomstig een advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van deze richtlijn zijn geharmoniseerd, in beginsel niet onder het begrip „overeenkomstig dit hoofdstuk [III] verleende” VHB's in de zin van artikel 15 bis, lid 1, van deze richtlijn.

- 150 Zoals het Gerecht reeds heeft geoordeeld (zie hierboven, punten 136-147), voert artikel 12 van richtlijn 75/319 binnen de bevoegdheidssfeer van de lidstaten immers een zuiver consultatieve — tevens facultatieve — procedure in, die bovendien niet alleen door de betrokken lidstaten, maar ook door de Commissie of de aanvrager of de houder van een VHB kan worden ingeleid. In dit verband staat bij gebreke van een uitdrukkelijke bepaling het in artikel 5, eerste alinea, EG neergelegde beginsel dat de Gemeenschap binnen de grenzen van de haar verleende bevoegdheden handelt, eraan in de weg dat artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319 in die zin wordt uitgelegd dat de harmonisatie van bepaalde VHB's, overeenkomstig een niet-bindend advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van deze richtlijn, tot gevolg kan hebben dat de betrokken lidstaten hun bevoegdheid verliezen doordat voor elke latere beslissing betreffende de schorsing of de intrekking van deze vergunningen de arbitrageprocedure van artikel 15 bis moet worden toegepast.
- 151 Bovendien zij vastgesteld dat noch de aanhef van richtlijn 93/39 noch hoofdstuk III van richtlijn 75/319 het door de Commissie aangehaalde begrip behoud van harmonisatie algemeen als doelstelling van deze richtlijnen vermelden. In de structuur van hoofdstuk III van richtlijn 75/319 is het behoud van harmonisatie enkel verbonden aan de specifieke doelstelling van de procedure van wederzijdse erkenning en heeft het daar gestalte gekregen door de invoering van de in de artikelen 15 en 15 bis van deze richtlijn voorziene arbitrageprocedures voor het beheer van de in het kader van de procedure van wederzijdse erkenning verleende VHB.
- 152 In die omstandigheden kan, anders dan de Commissie betoogt, artikel 15 bis, lid 1, niet in samenhang met artikel 12 van richtlijn 75/319 worden uitgelegd naar analogie van artikel 15 ter van deze richtlijn, luidens hetwelk

„[d]e artikelen 15 en 15 bis [...] van overeenkomstige toepassing [zijn] op geneesmiddelen waarvoor na een door het Comité overeenkomstig artikel 4 van richtlijn 87/22/EEG uitgebracht advies, door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend”.

- 153 De invoeging van artikel 15 ter in hoofdstuk III van richtlijn 75/319 is immers te verklaren door de specificiteit van de sector der met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen, een sector die sinds 1 januari 1995 wordt beheerst door verordening nr. 2309/93 tot invoering van de gecentraliseerde communautaire procedure. Hieruit blijkt uitdrukkelijk, dat men deze geneesmiddelen aan een overgangsregeling van communautaire arbitrage heeft willen onderwerpen toen zij zijn toegestaan krachtens richtlijn 87/22, die bij richtlijn 93/41/EEG van de Raad van 14 juni 1993 (PB L 214, blz. 14) per 1 januari 1995 is ingetrokken. Dienaangaande zij eraan herinnerd dat richtlijn 87/22 blijkens de zevende overweging van de considerans „met het oog op een uniforme besluitvorming in de hele Gemeenschap” voorziet in een communautair overlegmechanisme „alvorens op nationaal vlak enig besluit [...] wordt genomen”. Deze procedure was ingevoerd omdat de „procedures voor onderlinge afstemming van de nationale besluiten” waarin was voorzien in richtlijn 75/319, zoals gewijzigd bij richtlijn 83/570, „niet toereikend” werden geacht „om aan de met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen die ene grote markt in de Gemeenschap te verschaffen die daarvoor nodig is” (derde en vijfde overwegingen van de considerans van richtlijn 87/22).
- 154 In deze omstandigheden kan er geen sprake zijn van analogie tussen krachtens artikel 12 van richtlijn 75/319 geharmoniseerde VHB's en in het kader van richtlijn 87/22 verleende vergunningen. Laatstgenoemde vergunningen zijn immers bij wijze van overgangsregeling onderworpen aan de regeling van de artikelen 15 en 15 bis van richtlijn 75/319, om na de inwerkingtreding van de gecentraliseerde procedure op dit gebied de uniforme besluitvorming te garanderen die nodig is voor de ontwikkeling van met hoogwaardige technieken vervaardigde geneesmiddelen.
- 155 Gelet op een en ander kan in de structuur van richtlijn 75/319 het in artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319 bedoelde begrip overeenkomstig hoofdstuk III van deze richtlijn verleende VHB's, niet in die zin worden uitgelegd dat hieronder ook de vergunningen vallen die na advies van het CFP uit hoofde van artikel 12 zijn geharmoniseerd. De bestreden beschikkingen hebben dan ook geen rechtsgrondslag en het middel inzake onbevoegdheid van de Commissie is gegrond.

- 156 Voor het overige zouden de bestreden beschikkingen, zo de Commissie al bevoegd zou zijn geweest om deze vast te stellen, niettemin onrechtmatig zijn wegens schending van het bepaalde in artikel 11 van richtlijn 65/65. Dienaangaande overweegt het Gerecht het volgende.

*2. De uitlegging van de in artikel 11 van richtlijn 65/65 gestelde voorwaarden voor de intrekking van VHB's voor geneesmiddelen*

*Samenvatting van de argumenten van partijen*

- 157 Volgens verzoeksters schenden de bestreden beschikkingen artikel 11 van richtlijn 65/65 op drie punten. In de eerste plaats zijn zij in strijd met de in dat artikel neergelegde bewijsregeling. Volgens voormeld artikel 11 staat het immers aan de bevoegde autoriteit om het ontbreken van therapeutische werking of de schadelijkheid van een toegestane stof te bewijzen. Bovendien moet bij intrekking van de VHB voor een geneesmiddel het ontbreken van therapeutische werking of de schadelijkheid van dat geneesmiddel bij normaal gebruik onomstotelijk vaststaan, terwijl bij de aanvraag van een vergunning een ontoereikende motivering, daaronder begrepen onenigheid tussen wetenschappers, tot weigering van de vergunning kan leiden. In casu hebben het CFS en de Commissie zich echter op loutere twijfels gebaseerd en hebben zij de bewijslast bij de houders van de vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen gelegd.
- 158 In de tweede plaats menen verzoeksters in de zaken T-74/00 en T-137/00 dat artikel 11 van richtlijn 65/65 niet voorziet in het onderzoek van de baten/risicobalans.

- 159 In de derde plaats betogen alle verzoeksters dat het criterium langetermijnwerkzaamheid, waarop de bestreden beschikkingen zijn gebaseerd, niet wordt gestaafd door nieuwe medische gegevens die de intrekking van de VHB's voor de betrokken geneesmiddelen rechtvaardigen.
- 160 Volgens verzoeksters in de zaken T-74/00 en T-141/00 heeft dit criterium tot gevolg dat langetermijnbehandelingen met de geneesmiddelen orlistat en sibutramine, twee recent toegelaten stoffen die nog niet voldoende zijn getest, worden bevoordeeld. Amfepramon vormt daarentegen een bekend alternatief zonder gevaar voor onverwachte bijwerkingen.
- 161 Ter terechtzitting hebben alle verzoeksters eveneens opgemerkt, dat de bestreden beschikkingen tot gevolg hebben dat slechts twee stoffen voor behandeling van obesitas op de markt van de Gemeenschap beschikbaar zijn, namelijk orlistat en sibutramine. De intrekking van de VHB's voor de thans aan de orde zijnde geneesmiddelen, in strijd met de voorwaarden van artikel 11 van richtlijn 65/65, gaat aldus in tegen de belangen inzake de bescherming van de volksgezondheid, gelet op de ernst van de aandoeningen ten gevolge van obesitas. Amfepramon bevattende geneesmiddelen zijn in de Verenigde Staten overigens nog steeds toegelaten en de FDA heeft opnieuw fentermine bevattende geneesmiddelen toegelaten.
- 162 De Commissie betoogt om te beginnen dat, anders dan verzoeksters hebben verklaard, het op basis van de meest recente wetenschappelijke gegevens in casu gerechtvaardigd was in haar beoordeling van de werkzaamheid van de betrokken stoffen af te wijken van het advies van het CFS van 17 juli 1996. Het CFS heeft in zijn wetenschappelijke conclusies bij de bestreden beschikkingen expliciet vermeld dat het nieuwe element ten opzichte van de elementen waarover het in 1996 beschikte, bestond in „de verandering van de wetenschappelijke criteria

inzake behandeling van obesitas”. Dienaangaande blijkt uit de CFS-richtsnoeren dat wegens de chronische aard van deze aandoening de therapeutische werkzaamheid volgens de recentste richtsnoeren een significante vermindering van het lichaamsgewicht op lange termijn (gedurende minstens één jaar) vereist. Dit criterium van langetermijnwerking is eveneens bevestigd in het Schotse richtsnoer van november 1996, in de richtsnoeren van het Royal College of Physicians van december 1998 en in het richtsnoer van de American Society for Clinical Nutrition van 1998, waaruit een ruime medische consensus blijkt.

- 163 Verweerster merkt op dat de huidige wetenschappelijke „normen” waarvan sprake in het eerste deel van de CFS-richtsnoeren, dat algemene beschouwingen betreffende de behandeling van obesitas bevat, in casu van toepassing waren. De specifieke maar niet bindende aanbevelingen betreffende klinische proeven, die het tweede deel van deze richtsnoeren vormen, hebben daarentegen geen betrekking op geneesmiddelen die reeds een VHB hebben verkregen en zijn in casu niet toegepast.
- 164 Voorts is door het CFS, in de opmerkingen die de Commissie in antwoord op geschreven vragen aan het Gerecht heeft meegedeeld en door de deskundige die de Commissie ter terechtzitting heeft bijgestaan, Saint-Raymond, bevestigd dat het in casu toegepaste criterium van langetermijnwerking niet op nieuwe wetenschappelijke informatie of gegevens beruiste. In 1999 heeft het CFS zijn beoordeling immers gebaseerd op de wetenschappelijke gegevens waarover het in 1996 reeds beschikte, aangezien er inmiddels slechts twee nieuwe onderzoeken zijn gevoerd, respectievelijk over amfepramon en fentermine, die wegens de beperkte kwaliteit ervan geen toegevoegde waarde hebben. De nieuwe wetenschappelijke gegevens bestaan in casu in een nieuwe consensus binnen de medische wereld, die tot uitdrukking komt in bovengenoemde richtsnoeren en volgens welke de betrokken stoffen niet meer werkzaam kunnen worden geacht. Dergelijke ontwikkelingen in de wetenschappelijke beoordeling van een behandeling, die meebrengen dat de behandeling in onbruik raakt, doen zich vaak voor. Streptomycine bijvoorbeeld, dat misschien nog steeds werkzaam is voor de bacille van Koch, wordt bij de behandeling van tuberculose niet meer gebruikt omdat de medische wereld het belang van andere geneesmiddelen erkent.

165 In dit verband geeft de Commissie toe dat het krachtens artikel 11, lid 1, van richtlijn 65/65 aan haar stond te bewijzen, dat de betrokken stoffen geen therapeutische werkzaamheid bezaten. Anders dan verzoeksters verklaren, is zij in casu niet ervan uitgegaan dat laatstgenoemden moesten aantonen dat de geneesmiddelen die de betrokken stoffen bevatten een langetermijnwerking hadden. De conclusie van het CFS betreffende het gebrek aan werkzaamheid van de onderzochte stoffen berust niet op loutere twijfels. Uit de wetenschappelijke conclusies bij de bestreden beschikkingen blijkt juist dat het CFS op basis van de wetenschappelijke gegevens waarover het beschikte de therapeutische werking van de betrokken stoffen heeft onderzocht en daaruit heeft geconcludeerd dat deze geen werkzaamheid bezitten omdat zij kennelijk slechts een beperkt gewichtsverlies op korte termijn teweegbrengen. Geen enkel gecontroleerd onderzoek bewijst dat deze stoffen het gewicht op lange termijn afdoend beïnvloeden of een klinisch voordeel in de behandeling van obesitas opleveren. Ter terechtzitting heeft de Commissie onderstreept dat het CFS niet tot taak heeft wetenschappelijk onderzoek te doen verrichten om bijkomende informatie te verzamelen.

166 Verweerster merkt op dat in casu onmogelijk kon worden aangenomen dat de kortetermijnwerking van de betrokken stoffen een voordeel op lange termijn kon opleveren, omdat het aanvankelijke gewichtsverlies bij stopzetting van de behandeling een snelle toename van het gewicht niet verhinderde, zoals het CFS in zijn wetenschappelijke conclusies heeft vastgesteld. In zaak T-141/00 merkt zij op dat recente klinische onderzoeken daarentegen aantonen dat andere geneesmiddelen voor de behandeling van obesitas, zoals „xenical” (dat orlistat bevat) en „reductil/zelium/reduxade” (dat sibutramine bevat), na een behandeling van een jaar een bevredigend gewichtsverlies opleveren, zonder dat het gewichtsverlies overigens te groot is. Een behandeling met „xenical”, dat in de Gemeenschap sinds 29 juli 1998 is toegestaan, kan gedurende twee jaar worden voortgezet. Deze behandeling heeft een aantal minder ernstige bijwerkingen en er bestaat geen gevaar voor gewenning. De geneesmiddelen met de benamingen „reductil/zelium/reduxade”, die in Duitsland sinds januari 1999 zijn toegestaan, kunnen maximaal twaalf maanden worden gebruikt.

167 In de opmerkingen die de Commissie in antwoord op een schriftelijke vraag aan het Gerecht heeft meegedeeld, heeft het CFS evenwel vermeld dat het de baten/

risicobalans van de betrokken anorectica enkel op basis van hun individuele eigenschappen heeft beoordeeld, zonder rekening te houden met het bestaan van andere stoffen. In het bijzonder zijn de conclusies van het CFS niet gebaseerd op een vergelijking tussen de werkzaamheid van deze anorectica en die van geneesmiddelen die op lange termijn kunnen worden gebruikt. Dienaangaande is door de deskundige die de Commissie ter terechtzitting heeft bijgestaan, in antwoord op een vraag van het Gerecht bevestigd dat het CFS, toen dit zijn definitieve adviezen over de betrokken stoffen uitbracht, niet over vergelijkende onderzoeken over deze stoffen, sibutramine en orlistat, beschikte. Het CFS vraagt in bepaalde gevallen vergelijkende onderzoeken voor de beoordeling van de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel, wanneer er reeds een geneesmiddel bestaat met een gevestigd medisch gebruik en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau. Het zou in casu evenwel niet billijk zijn geweest, een nieuw onderzoek in te stellen naar de werkzaamheid van oude geneesmiddelen, die sinds meer dan vijftien of twintig jaar zijn toegelaten op basis van de destijds geldende wetenschappelijke criteria. Voor een vergelijkend onderzoek moesten deze geneesmiddelen immers overeenkomstig de huidige standaarden aan nieuwe studies worden onderworpen. Wat sibutramine betreft, is door het CFS ten slotte opgemerkt dat deze stof, na de aanvankelijke toelating ervan in Duitsland in januari 1999, volgens de procedure van wederzijdse erkenning in verschillende lidstaten is toegestaan. Vervolgens heeft de Commissie krachtens artikel 12 van richtlijn 75/319 de beschikking van 26 maart 2001 gegeven, waarin het behoud van de VHB's voor de geneesmiddelen die deze stof bevatten aan een aantal voorwaarden wordt onderworpen. In maart 2002 is om veiligheidsredenen op basis van artikel 36 van het wetboek (waarin artikel 15 bis van richtlijn 75/319 is overgenomen) een procedure voor de intrekking van deze vergunningen ingeleid.

168 In de tweede plaats verwerpt verweerster de stelling dat de geneesmiddelen die de betrokken stoffen bevatten, bij normaal gebruik onschadelijk zijn. Volgens haar waren de in 1999 door het CFS vastgestelde gevaren in de beschikking van 9 december 1996 reeds in aanmerking genomen.

169 De volgens de huidige wetenschappelijke criteria ontoereikende therapeutische werkzaamheid van de geneesmiddelen die de betrokken stoffen bevatten, is aldus

overeenkomstig artikel 11 van richtlijn 65/65 afgewogen tegen de „ongewijzigde, maar onbetwistbare gevaren” die aan dit soort stoffen zijn verbonden, waardoor het CFS uiteindelijk tot een ongunstige baten/risicoverhouding heeft geconcludeerd.

### *Beoordeling door het Gerecht*

- 170 Om te beginnen dient het rechtskader te worden omschreven waarbinnen de intrekking van een VHB plaatsvindt, waarna meer in het bijzonder dient te worden beoordeeld of de bestreden beschikkingen in overeenstemming zijn met de in de toepasselijke regelgeving gestelde intrekkingsvoorwaarden.

### Criteria voor intrekking van een VHB en bewijsregeling

- 171 De materiële voorwaarden voor de intrekking van een VHB, ter bescherming van de volksgezondheid, worden uitsluitend beheerst door artikel 11 van richtlijn 65/65, overeenkomstig artikel 21 van deze richtlijn, volgens hetwelk een VHB alleen kan worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in de richtlijn vermelde redenen (zie in die zin arrest Hof van 7 december 1993, Pierrel e.a., C-83/92, Jurispr. blz. I-6419, punten 21-23).
- 172 Uit artikel 11, eerste alinea, van richtlijn 65/65 blijkt uitdrukkelijk dat de bevoegde autoriteit de VHB voor een geneesmiddel moet schorsen of intrekken wanneer blijkt dat dit bij normaal gebruik schadelijk of niet werkzaam is dan wel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit.

- 173 Bovengenoemde voorwaarden voor de intrekking van een vergunning moeten worden uitgelegd overeenkomstig het in de rechtspraak geformuleerde algemene beginsel, dat aan de bescherming van de volksgezondheid onbetwistbaar een groter belang moet worden toegekend dan aan economische overwegingen (zie met name beschikking Hof van 12 juli 1996, Verenigd Koninkrijk/Commissie, C-180/96 R, Jurispr. blz. I-3903, punt 93, en arrest Hof van 17 juli 1997, Affish, C-183/95, Jurispr. blz. I-4315, punt 43).
- 174 In het kader van de toekenning en het beheer van de VHB's voor geneesmiddelen vereist dit beginsel in de eerste plaats, dat uitsluitend overwegingen inzake de bescherming van de gezondheid in aanmerking worden genomen, in de tweede plaats dat de baten/risicobalans van een geneesmiddel opnieuw wordt onderzocht wanneer nieuwe gegevens twijfels doen rijzen over de werkzaamheid of de veiligheid ervan, en in de derde plaats dat de bewijsregeling wordt toegepast overeenkomstig het door de Commissie impliciet ingeroepen voorzorgsbeginsel (zie hierboven, punt 165), dat met name een uitvloeisel is van het beginsel dat de vereisten inzake bescherming van de gezondheid voorrang hebben op de economische belangen.

— Uitsluitende inaanmerkingneming, in beschikkingen betreffende de toelating van geneesmiddelen, van overwegingen inzake de bescherming van de gezondheid

- 175 Het algemene beginsel dat de bescherming van de volksgezondheid voorrang heeft, wordt op het gebied van geneesmiddelen voor menselijk gebruik uitdrukkelijk bevestigd door de eerste overweging van de considerans van richtlijn 65/65 (punt 2 van de preambule van het wetboek), luidens welke elke regeling inzake productie en distributie van geneesmiddelen „de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling [moet] hebben”, en door de derde overweging van de considerans van richtlijn 93/39, luidens welke „het in het belang van de volksgezondheid en van de geneesmiddelenconsument noodzakelijk is dat besluiten inzake VHB van geneesmiddelen uitsluitend op de criteria kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid worden gegrond [...] tot op grote hoogte [...] geharmoniseerd bij richtlijn [65/65]”.

- 176 Deze bepalingen bevestigen dat enkel vereisten inzake de bescherming van de volksgezondheid in aanmerking moeten worden genomen bij de verlening van een VHB krachtens artikel 5 van richtlijn 65/65 (artikel 26 van het wetboek), bij de verlenging van deze vergunning overeenkomstig artikel 10, lid 1, van deze richtlijn (artikel 24 van het wetboek) en bij het beheer van de VHB's overeenkomstig artikel 11 van dezelfde richtlijn (artikel 116 van het wetboek).
- 177 In het bijzonder kan de houder van een VHB voor een geneesmiddel, die overeenkomstig artikel 10 van richtlijn 65/65 geldig is voor een periode van vijf jaar en telkens voor vijf jaar kan worden verlengd, gelet op de voorrang die aldus aan de volksgezondheid moet worden verleend, niet met een beroep op het beginsel van rechtszekerheid aanspraak maken op een specifieke bescherming van zijn belangen tijdens de geldigheidsduur van de vergunning, indien de bevoegde autoriteit rechtens genoegzaam aantoot dat dit geneesmiddel, rekening houdend met de ontwikkeling van de wetenschappelijke kennis en de nieuwe gegevens die met name in het kader van de geneesmiddelenbewaking zijn verkregen, niet meer voldoet aan een van de criteria van artikel 11 van deze richtlijn.

— Nieuw onderzoek van de baten/risicobalans op basis van de nieuwe gegevens

- 178 Opgemerkt zij dat de graad van schadelijkheid die de bevoegde autoriteit aanvaardbaar kan achten, bij elk onderzoek van een geneesmiddel concreet afhankelijk is van de baten die van het geneesmiddel worden verwacht. Zoals in de zevende overweging van de considerans van richtlijn 75/318 wordt verklaard, kunnen de begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” slechts in onderling verband worden onderzocht en hebben zij slechts een relatieve betekenis, die wordt beoordeeld op basis van de stand van de wetenschap. Deze bepaling is overigens overgenomen in punt 7 van de preambule van het wetboek inzake geneesmiddelen, hetgeen wel degelijk bevestigt dat de baten/risicobalans

van een geneesmiddel niet enkel bij de verlening van een VHB maar, anders dan verzoeksters betogen, met name ook in de procedure voor de intrekking van deze vergunning moet worden onderzocht. In de inleiding van de bijlage bij richtlijn 75/318 merkt de wetgever bovendien in wezen op dat alle nieuwe gegevens of informatie na de verlening van de VHB aan de bevoegde autoriteiten moeten worden meegedeeld om „continu een voordelen/risicobeoordeling te kunnen uitvoeren”.

179 Dienaangaande geeft het voorstel van de Commissie van 26 november 2001 voor een richtlijn tot wijziging van richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van het wetboek [COM(2001) 404 def.], waarin wordt beoogd het onderzoek van de baten/risicoverhouding uitdrukkelijk op te nemen in artikel 116 van het wetboek (dat overeenstemt met artikel 11 van richtlijn 65/65), anders dan verzoeksters stellen, enkel een verduidelijking van de voorwaarden die in dit artikel zoals het thans van kracht is, worden gesteld.

180 Daaruit volgt met name dat de redenen op grond waarvan een bevoegde autoriteit de VHB voor een geneesmiddel heeft gehandhaafd ondanks het bestaan van een aantal schadelijke gevolgen, kunnen wegvallen indien deze autoriteit vaststelt dat de baten die deze vergunning rechtvaardigden, namelijk de therapeutische werkzaamheid, niet meer aanwezig zijn, zodat het betrokken geneesmiddel niet langer een gunstige baten/risicobalans vertoont [zie beschikking van de president van het Hof van 11 april 2001, Commissie/Trenker, C-459/00 P (R), Jurispr. blz. I-2823, punt 67].

— Bewijsregeling in verband met het voorzorgsbeginsel

181 In geval van wetenschappelijke onzekerheid dient de bevoegde autoriteit het betrokken geneesmiddel voorts te toetsen aan het voorzorgsbeginsel. Derhalve

moeten de oorsprong en de inhoud van dit beginsel worden toegelicht, alvorens in te gaan op de invloed die het heeft op de bewijsregeling in het kader van het stelsel van voorafgaande vergunningen van geneesmiddelen.

- 182 Het voorzorgsbeginsel is op het gebied van het milieu uitdrukkelijk verankerd in artikel 174, lid 2, EG, dat dit beginsel dwingende kracht verleent. Artikel 174, lid 1, rekent de bescherming van de gezondheid van de mens overigens tot de doelstellingen van het beleid van de Gemeenschap op milieugebied.
- 183 Hoewel het voorzorgsbeginsel in het Verdrag enkel met betrekking tot het milieubeleid wordt vermeld, heeft het dus een ruimere toepassings sfeer. Teneinde een hoog niveau van bescherming van de gezondheid, de consumenten en het milieu te waarborgen, kan dit beginsel op alle beleidsgebieden van de Gemeenschap worden toegepast. In het bijzonder omvat het beleid en het optreden van de Gemeenschap volgens artikel 3, sub p, EG onder meer „een bijdrage tot het verwezenlijken van een hoog niveau van bescherming van de gezondheid”. Evenzo beoogt artikel 153 EG een hoog niveau van consumentenbescherming en wordt overeenkomstig artikel 174, lid 2, EG in het beleid van de Gemeenschap op milieugebied een hoog niveau van bescherming nagestreefd. Bovendien worden de vereisten in verband met dit hoge niveau van bescherming van het milieu en van de gezondheid van de mens in de artikelen 6 EG respectievelijk 152, lid 1, EG uitdrukkelijk in de omschrijving en de uitvoering van elk beleid en optreden van de Gemeenschap betrokken.
- 184 Hieruit volgt dat het voorzorgsbeginsel kan worden omschreven als een algemeen beginsel van gemeenschapsrecht, dat de bevoegde autoriteiten verplicht passende maatregelen te nemen om een aantal potentiële gevaren voor de volksgezondheid,

de veiligheid en het milieu te voorkomen, waarbij aan de vereisten in verband met de bescherming van deze belangen voorrang moet worden verleend boven economische belangen. Voorzover de gemeenschapsinstellingen op alle gebieden waarop zij optreden, verantwoordelijk zijn voor de bescherming van de volksgezondheid, de veiligheid en het milieu, kan het voorzorgsbeginsel immers worden beschouwd als een autonoom beginsel dat voortvloeit uit bovengenoemde bepalingen van het Verdrag.

- 185 Volgens vaste rechtspraak houdt het voorzorgsbeginsel op het gebied van de volksgezondheid in dat, wanneer er onzekerheid blijft heersen omtrent het bestaan en de omvang van risico's voor de menselijke gezondheid, de instellingen beschermende maatregelen kunnen nemen, zonder te hoeven wachten totdat de realiteit en de ernst van die risico's volledig zijn aangetoond (arrest Hof van 5 mei 1998, Verenigd Koninkrijk/Commissie, C-180/96, Jurispr. blz. I-2265, punt 99, en arrest Gerecht van 16 juli 1998, Bergaderm en Goupil/Commissie, T-199/96, Jurispr. blz. II-2805, punt 66). Vooraleer het voorzorgsbeginsel op basis van de bepalingen van het Verdrag werd verankerd in de rechtspraak, werd het impliciet toegepast in het kader van de toetsing van de evenredigheid (zie in die zin beschikking Verenigd Koninkrijk/Commissie, reeds aangehaald, punten 73-78, en beschikking van de president van het Gerecht van 13 juli 1996, The National Farmers' Union e.a./Commissie, T-76/96 R, Jurispr. blz. II-815, punten 82-93, in het bijzonder punt 89).
- 186 Wanneer het bestaan van het risico niet met voldoende zekerheid op basis van het wetenschappelijk onderzoek kan worden vastgesteld, is het al dan niet toepassen van het voorzorgsbeginsel in het algemeen afhankelijk van het beschermingsniveau dat de bevoegde autoriteit in de uitoefening van zijn discretionaire bevoegdheid kiest (over het onderscheid tussen het wetenschappelijk advies enerzijds en de discretionaire beoordeling door de bevoegde autoriteit anderzijds, zie arrest Hof van 24 november 1993, Mondiet, C-405/92, Jurispr. blz. I-6133, punt 31, en conclusie van advocaat-generaal Gulmann bij dit arrest, punt 28). Deze keuze moet evenwel worden gemaakt overeenkomstig het beginsel dat aan de bescherming van de volksgezondheid, de veiligheid en het milieu voorrang moet worden verleend boven economische belangen, alsmede overeenkomstig de beginselen van evenredigheid en non-discriminatie.

- 187 In het communautaire stelsel van voorgaande toelating van geneesmiddelen oefent de bevoegde autoriteit haar beoordelingsbevoegdheid in beginsel uit bij het onderzoek van de aanvraag van de VHB voor een geneesmiddel, in het kader van de afweging van de baten en de risico's die aan dit geneesmiddel verbonden zijn, — onder voorbehoud van de mogelijkheid om deze afweging later opnieuw te maken op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens.
- 188 Wat meer in het bijzonder de in dit stelsel toepasselijke bewijsregeling betreft, staat het aan de onderneming die voor een geneesmiddel een VHB aanvraagt, de werkzaamheid van dit geneesmiddel alsmede de onschadelijkheid ervan aan te tonen, welk bewijs in het bijzonder op overeenkomstig richtlijn 75/318 verrichte proeven dient te steunen.
- 189 Nadien, bij het onderzoek van de aanvraag om verlenging van de vergunning, die ingevolge artikel 10, lid 1, van richtlijn 65/65 slechts vijf jaar geldig is, wordt het geneesmiddel volgens dit artikel beoordeeld op basis van de kennis op het gebied van de geneesmiddelenbewaking en andere voor de geneesmiddelenbewaking relevante informatie.
- 190 Overigens blijkt uit artikel 10, lid 2, van deze richtlijn dat enkel „in uitzonderlijke omstandigheden en na overleg met de aanvrager” aan een vergunning bepaalde specifieke verplichtingen kunnen worden verbonden, waaronder het verrichten van aanvullend onderzoek na het verkrijgen van de vergunning. Deze uitzonderlijke beslissingen kunnen slechts worden genomen op objectieve en controleerbare gronden, bedoeld in deel 4, sub G, van de bijlage bij richtlijn 75/318, met name wanneer de aanvrager van de VHB vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment geen volledige gegevens kan verstrekken over de werkzaamheid en de onschadelijkheid van het betrokken geneesmiddel bij normaal gebruik.

- 191 Afgezien van de in artikel 10, lid 2, van richtlijn 65/65 bedoelde bijzondere situatie is de houder van de VHB voor een geneesmiddel in dit stelsel niet verplicht, tijdens de geldigheidsduur van deze vergunning de werkzaamheid en/of de onschadelijkheid van dit geneesmiddel te bewijzen. Zoals de Commissie erkent, staat het onbetwistbaar aan de bevoegde autoriteit om te bewijzen dat voldaan is aan een van de in artikel 11 van richtlijn 65/65 gestelde alternatieve voorwaarden voor de intrekking, de wijziging of de schorsing van een VHB. Anders dan verzoeksters betogen, is het niet zo dat de bewijslast wordt omgekeerd indien men aanvaardt, dat in geval van wetenschappelijke onzekerheid redelijke twijfels betreffende de werkzaamheid of de onschadelijkheid van een geneesmiddel een beschermende maatregel kunnen rechtvaardigen.
- 192 Het voorzorgsbeginsel houdt immers in dat een VHB moet worden geschorst of ingetrokken ingeval nieuwe gegevens voorhanden zijn die ernstige twijfels oproepen omtrent de veiligheid of de werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel, wanneer deze twijfels tot een ongunstige beoordeling van de baten/risicobalans van dit geneesmiddel leiden (zie hierboven, punt 178). Dienaangaande kan de bevoegde autoriteit overeenkomstig het gemene bewijsrecht ermee volstaan, ernstige en concludente aanwijzingen te verschaffen op basis waarvan redelijkerwijze kan worden getwijfeld aan de onschadelijkheid en/of de werkzaamheid van het geneesmiddel, zonder de wetenschappelijke onzekerheid opzij te zetten.
- 193 Voorts wordt in de passages in de regelgeving waar het betrekkelijke karakter van de beoordeling van een geneesmiddel wordt onderstreept, in het bijzonder in de zesde en de zevende overweging van de considerans van richtlijn 75/318, verwezen naar de „stand van de wetenschap” en „nieuwe ontdekkingen”. Bovendien blijkt uit de inleiding van de bijlage bij richtlijn 75/318 dat de baten/risicoverhouding voortdurend moet worden beoordeeld op basis van elk nieuw gegeven dat aan de bevoegde autoriteiten wordt meegedeeld.

194 In deze omstandigheden moet, afgezien van de uitzonderlijke hypothese waarin de bevoegde autoriteit omstandig erkent dat zij het onderzochte geneesmiddel bij de verlening van de vergunning of bij een eventueel besluit tot handhaving of verlenging van de vergunning onjuist had beoordeeld, ervan worden uitgegaan dat de intrekking van een VHB in beginsel slechts gerechtvaardigd is indien het bestaan van een nieuw potentieel risico of de hypothese van een gebrek aan werkzaamheid wordt gestaafd door objectieve nieuwe wetenschappelijke en/of medische gegevens of informatie. In het bijzonder is de toepassing van een nieuw beoordelingscriterium, waarover in de medische wereld inmiddels een consensus moet bestaan, tijdens de geldigheidsduur van de vergunning logischerwijze slechts gerechtvaardigd indien deze ontwikkeling gebaseerd is op nieuwe gegevens of informatie.

195 Deze vereisten beantwoorden volledig aan de noodzaak om bij het beheer van de VHB's voor geneesmiddelen een zo hoog mogelijk niveau van bescherming van de gezondheid te waarborgen. Alvorens een VHB voor een geneesmiddel te verkrijgen, dient de aanvrager immers te bewijzen dat dit geneesmiddel een gunstige baten/risicobalans vertoont. Bovendien is de geldigheid van de vergunning in beginsel beperkt tot een periode van vijf jaar, die kan worden verlengd. In deze omstandigheden laat het stelsel van voorafgaande vergunning gedurende deze periode vermoeden dat het betrokken geneesmiddel, voorzover er geen serieuze aanwijzingen voor het tegendeel zijn, een gunstige baten/risicobalans vertoont, onverminderd de mogelijkheid dat de vergunning in dringende gevallen wordt geschorst. Bij gebreke van dergelijke aanwijzingen pleit de noodzaak om het aanbod van beschikbare geneesmiddelen voor de behandeling van een bepaalde aandoening niet te verkleinen ervoor, dat het geneesmiddel in de handel blijft opdat voor elk geval het meest passende geneesmiddel kan worden voorgeschreven.

### Onderzoek van de bestreden beschikkingen

196 Alvorens de rechtmatigheid van de bestreden beschikkingen te beoordelen, dient de omvang van de rechterlijke toetsing te worden bepaald.

- 197 De procedure van artikel 15 bis van richtlijn 75/319 wordt gekenmerkt door de wezenlijke rol die daarin wordt verleend aan een objectieve en diepgaande wetenschappelijke beoordeling van de betrokken stoffen door het CFS. Hoewel het advies van dit comité de Commissie niet bindt, is het toch van doorslaggevend belang, zodat in voorkomend geval de onregelmatigheid van dit advies moet worden beschouwd als een schending van wezenlijke vormvoorschriften, die de rechtmatigheid van het besluit van deze instelling aantast.
- 198 Aangezien de Commissie niet in staat is wetenschappelijke beoordelingen te verrichten inzake de werkzaamheid en/of de schadelijkheid van een geneesmiddel, dient de verplichte raadpleging van het CFS haar de wetenschappelijke gegevens te verschaffen die voor haar onontbeerlijk zijn om met kennis van zaken de passende maatregelen te kunnen nemen teneinde een hoog niveau van bescherming van de volksgezondheid te waarborgen (zie, naar analogie, inzake cosmetische producten, arrest Hof van 25 januari 1994, Angelopharm, C-212/91, Jurispr. blz. I-171, punten 31, 32 en 38, en arrest Gerecht, Bergaderm en Goupil/Commissie, reeds aangehaald, punt 64).
- 199 Voor de beoordeling van de rechtmatigheid van een beschikking die de Commissie krachtens artikel 15 bis van richtlijn 75/319 heeft gegeven, kan in dit verband van de gemeenschapsrechter worden verlangd dat hij in de eerste plaats de formele wettigheid van het wetenschappelijk advies van het CFS en in de tweede plaats de uitoefening door de Commissie van haar beoordelingsbevoegdheid toetst.
- 200 Wat het advies van het CFS betreft, kan het Gerecht zijn eigen beoordeling niet in de plaats stellen van die van dit comité. De rechterlijke toetsing strekt zich enkel uit tot de regelmatigheid van de werking van het CFS alsmede tot de interne samenhang en de motivering van zijn advies. Wat dit laatste aspect betreft mag de rechter enkel nagaan of het advies een motivering bevat aan de hand waarvan kan worden beoordeeld op welke overwegingen het berust en of daarin een begrijpelijk verband wordt gelegd tussen de medische en/of wetenschappelijke vaststellingen en de conclusies die erin vervat zijn. Dienaangaande zij opgemerkt

dat het CFS in zijn advies melding moet maken van de voornaamste wetenschappelijke rapporten en deskundigenonderzoeken waarop het steunt en, in geval van aanzienlijke divergentie, van de redenen waarom het afwijkt van de conclusies van de door de betrokken ondernemingen overgelegde rapporten of deskundigenonderzoeken. In het bijzonder in geval van wetenschappelijke onzekerheid bestaat deze verplichting. Doordat zij een contradictoire en doorzichtige procedure van raadpleging van het CFS waarborgt, kan worden geverifieerd dat de betrokken stof aan een diepgaande en objectieve wetenschappelijke beoordeling is onderworpen, gebaseerd op een confrontatie tussen de meest representatieve wetenschappelijke stellingen en de wetenschappelijke standpunten van de betrokken farmaceutische laboratoria [zie arrest Gerecht van 15 december 1999, Nardone/Commissie, T-27/98, JurAmbt. blz. I-A-267 en II-1293, punten 30 en 88].

- 201 Aangaande de uitoefening door de Commissie van haar beoordelingsbevoegdheid, is het vaste rechtspraak dat wanneer een gemeenschapsinstelling ingewikkelde beoordelingen moet verrichten, zij over een ruime beoordelingsbevoegdheid beschikt die enkel aan rechterlijke toetsing is onderworpen met betrekking tot de vraag, of de in geding zijnde maatregel niet berust op kennelijke dwaling of op misbruik van bevoegdheid dan wel of de bevoegde autoriteit de grenzen van haar beoordelingsbevoegdheid niet klaarblijkelijk heeft overschreden (arresten Hof, Mondiet, reeds aangehaald, punt 32; Verenigd Koninkrijk/Commissie, reeds aangehaald, punt 97, en arrest Hof van 21 januari 1999, Upjohn, C-120/97, Jurispr. blz. I-223, punt 34).
- 202 In casu motiveert de Commissie in de bestreden beschikkingen de intrekking van de VHB's voor de betrokken geneesmiddelen door in artikel 2 van het beschikkend gedeelte van deze beschikkingen te verwijzen naar de wetenschappelijke conclusies van het CFS bij de definitieve adviezen van dit comité, die bij deze beschikkingen zijn gevoegd.
- 203 Uit deze wetenschappelijke conclusies blijkt dat de bestreden beschikkingen zijn gebaseerd op een negatieve beoordeling van de baten/risicobalans van de betrokken stoffen, na een nieuw onderzoek van de werkzaamheid ervan op basis van een ander criterium dan het criterium dat het CFS in zijn adviezen van

17 juli 1996 betreffende dezelfde stoffen heeft toegepast, gelezen op basis van zijn evaluatierapport van 18 juli 1996 (zie hierboven, punten 23 en 24). Wat de veiligheid betreft, heeft het CFS in casu daarentegen gemeend dat de gevaren die aan de betrokken stoffen zijn verbonden sinds 1996 niet zijn gewijzigd, zoals duidelijk uit de wetenschappelijke conclusies van dit comité blijkt en door de verklaringen van de Commissie in het kader van het onderhavige geschil wordt bevestigd. Door in zijn wetenschappelijke conclusies betreffende enerzijds amfepramon en anderzijds fentermine te vermelden dat het gevaar voor hartklepgebreken niet kan worden uitgesloten, stelt het CFS enkel vast dat niet kan worden bewezen dat dit gevaar onbestaande is. Uit zijn wetenschappelijke conclusies betreffende alle betrokken stoffen blijkt overigens uitdrukkelijk, dat er geen ernstige aanwijzingen bestaan die het vermoeden wettigen dat deze stoffen het gevaar voor hartklepgebreken verhogen. Bovendien weegt het CFS in het kader van zijn onderzoek van de baten/risicobalans van die stoffen het beweerde gebrek aan werkzaamheid van de stoffen alleen af tegen de gevaren die reeds in 1996 in aanmerking waren genomen.

204 Wat de werkzaamheid van deze stoffen betreft, stelt het Gerecht vast dat het CFS reeds in 1996 had beklemdoond dat de langetermijnwerking van de betrokken stoffen niet was bewezen, dat er geen significante gegevens beschikbaar waren over de invloed van deze stoffen op de morbiditeit of de mortaliteit en dat het gewicht onmiddellijk na de stopzetting van de behandeling met geneesmiddelen opnieuw toenam. Het CFS had niettemin erkend, dat bij een gewichtsverlies van gemiddeld twee tot vijf kilo na afloop van een kortetermijnbehandeling, de werkzaamheid van de stoffen kon worden erkend, en de Commissie had zich in haar beschikking van 9 december 1996 bij dat advies aangesloten. In casu berusten de adviezen van het CFS van 31 augustus 1999 en de bestreden beschikkingen, ofschoon zij op deze beoordeling terugkomen, op precies dezelfde medische en wetenschappelijke gegevens als die welke in 1996 met betrekking tot de therapeutische werking van de betrokken stoffen in aanmerking waren genomen, hetgeen trouwens door de Commissie is bevestigd.

205 Dienaangaande zij evenwel opgemerkt dat, aangaande het gelet op de therapeutische kortetermijneffecten van de betrokken geneesmiddelen aanvaardbare

risico, in casu noch het CFS in zijn definitieve adviezen, noch de Commissie in de bestreden beschikkingen, verklaren uit te gaan van een andere beoordeling dan in 1996. De Commissie heeft derhalve nooit de door haar in 1996 gemaakte keuze ter discussie gesteld, de VHB's voor deze geneesmiddelen te handhaven en enkel de samenvatting van de kenmerken van het product te wijzigen. Zij bevestigt veeleer dat zij destijds de juiste keuze heeft gemaakt.

206 Ter rechtvaardiging van de vaststelling van maatregelen die fundamenteel afwijken van die welke in 1996 waren vastgesteld, beroept de Commissie zich uitsluitend op de toepassing van het criterium van de langetermijnwerking van de geneesmiddelen bij de behandeling van obesitas.

207 Dit criterium vormt geen juridisch criterium ter aanvulling of nuancering van het in artikel 11 van richtlijn 65/65 vermelde criterium inzake de werkzaamheid, maar een zuiver wetenschappelijk criterium dat specifiek betrekking heeft op de beoordeling van geneesmiddelen bij de behandeling van obesitas.

208 Voorts heeft de Commissie bevestigd dat het CFS bij de beoordeling van de betrokken stoffen, die strikt individueel zijn onderzocht (zie hierboven, punt 167), geen rekening heeft gehouden met het eventuele bestaan van vervangingsstoffen, die op basis van de in 1999 beschikbare gegevens eventueel een gunstiger baten/risicobalans hadden kunnen vertonen. Dienaangaande zij opgemerkt, dat hoewel in een voor de drie procedures gemeenschappelijk voorbereidend rapport alsmede in het verweerschrift van de Commissie in zaak T-141/00 (zie hierboven, punten 33 en 166) gewag is gemaakt van twee nieuwe voor langetermijnbehandeling geschikte stoffen ter behandeling van obesitas, deze stoffen noch in de adviezen van het CFS noch in de bestreden beschikkingen van de Commissie zijn vermeld. In dit verband kan uit het dossier niet worden afgeleid dat het bestaan van deze stoffen in casu invloed heeft gehad op de toepassing van het criterium van de langetermijnwerking.

209 In het onderhavige geval bevestigt met name het onderzoek van de opeenvolgende voorbereidende rapporten die zijn opgesteld in het kader van de administratieve procedure inzake amfepramon, dat de verandering van opvatting van het CFS in de beoordeling van de werkzaamheid van de betrokken stoffen volgt op de inwerkingtreding in juni 1998 van de richtsnoeren die het CFS reeds in november 1997 had vastgesteld. Zo werd bijvoorbeeld wat amfepramon betreft, in het rapport van de werkgroep „geneesmiddelenbewaking” van mei 1998 en in het rapport Picon/Abadie van 4 juni 1998 verklaard, dat de werkzaamheid van deze stof bij de behandeling van obesitas niet was gewijzigd. Pas in de vragenlijst die op 27 juli 1998 aan de betrokken ondernemingen is gezonden, wordt voor de eerste maal gewag gemaakt van het onderzoek van de baten/risicobalans van de betrokken stoffen op basis van de CFS-richtsnoeren. Het rapport Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond van april 1999 concludeert dat amfepramon niet werkzaam is omdat de duur van de behandeling met geneesmiddelen die deze stof bevatten, beperkt is tot drie maanden, hetgeen volgens het rapport onverenigbaar is met de huidige richtsnoeren, die langetermijnbehandeling aanbevelen. In een werkdocument van 12 april 1999 verwerpt professor Winkler met verwijzing naar de CFS-richtsnoeren ten slotte het argument van de betrokken ondernemingen, dat er geen nieuwe gegevens over de werkzaamheid of de veiligheid van de betrokken stoffen beschikbaar waren die een afwijking van het CFS-advies van 1996 inzake dezelfde stoffen konden wettigen. Hij stelde dat er in 1999 een algemene consensus bestond volgens welke de therapeutische werkzaamheid bij de behandeling van obesitas een significant en duurzaam gewichtsverlies vereiste (zie hierboven, punten 28-30, 32 en 33). In het Oostenrijkse verzoek van 31 augustus 1998, waarin het CFS om advies werd gevraagd over met name clobenzorex en de andere stoffen die in de zaken T-83/00 tot en met T-85/00 aan de orde zijn (zie hierboven, punt 61), werd voor de recente ontwikkelingen inzake de werkzaamheid van anorectica overigens verwezen naar de richtsnoeren.

210 Bovendien staat vast dat de toepassing in casu van een ander criterium voor de beoordeling van de werkzaamheid van de betrokken stoffen dan het in 1996 toegepaste criterium, enkel is gebaseerd op de beweerde ontwikkeling van een „consensus” binnen de medische wereld betreffende het criterium voor de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel bij de behandeling van obesitas, zoals door de Commissie herhaaldelijk zowel in haar schriftelijke

opmerkingen als ter terechtzitting is bevestigd (zie hierboven, punten 162 en 164). Deze nieuwe consensus zou vaste vorm hebben gekregen in de richtsnoeren van het CFS en in de nationale richtsnoeren die in de wetenschappelijke conclusies van het CFS worden aangehaald. Noch deze documenten, noch de wetenschappelijke conclusies van het CFS maken evenwel melding van nieuwe wetenschappelijke gegevens of informatie die in 1996 niet beschikbaar zouden zijn geweest en die bovengenoemde ontwikkeling zouden verklaren.

- 211 In deze omstandigheden moet worden vastgesteld dat de loutere ontwikkeling van een wetenschappelijk criterium of, concreter, van de goede klinische praktijken — dat wil zeggen de therapeutische praktijken die gelet op de huidige wetenschappelijke kennis het meest geschikt worden geacht — al was zij gebaseerd op een „consensus” van de medische wereld, op zich de intrekking van een VHB van een geneesmiddel op basis van artikel 11 van richtlijn 65/65 niet kan rechtvaardigen, indien zij — zoals gezegd (zie hierboven, punten 192-195) — niet berust op nieuwe wetenschappelijke gegevens of informatie.
- 212 Bovendien stelt het Gerecht hoe dan ook vast dat noch uit de CFS-richtsnoeren noch uit de nationale richtsnoeren die in de adviezen van het CFS van 31 augustus 1999 zijn vermeld, blijkt dat voor de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel bij de behandeling van obesitas een nieuw criterium geldt.
- 213 Zoals verzoeksters opmerken, heeft het CFS in zijn richtsnoeren uitdrukkelijk verklaard dat deze moeten worden gelezen „in samenhang met de bijlage bij richtlijn 75/318” en dat zij bijgevolg betrekking hebben op de klinische onderzoeken waarvan de resultaten verplicht bij de krachtens artikel 4 van richtlijn 65/65 ingediende aanvankelijke aanvragen van VHB's voor geneesmiddelen voor gewichtscontrole moeten worden gevoegd. Zoals de Commissie toegeeft, zijn dus enkel de in deze richtsnoeren vervatte algemene beschouwingen over de behandeling van obesitas relevant.

- 214 In deze algemene beschouwingen wordt door het CFS geen ander werkzaamheids criterium aangehaald dan het in 1996 gebruikte criterium. Volgens het CFS is obesitas een chronische klinische toestand die gewoonlijk een langetermijnbehandeling vereist om gewichtsverlies teweeg te brengen en te behouden. Verder moet de behandeling van obesitas „klinisch significant zijn en een duurzaam gewichtsverlies beogen om de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van deze aandoening te verminderen”. Deze passage, die volgens de schriftelijke opmerkingen die de Commissie na raadpleging van het CFS heeft ingediend in antwoord op een schriftelijke vraag van het Gerecht, bevestigt dat de richtsnoeren het in casu toegepaste criterium van langetermijnwerking hanteren, bevat evenwel geen nieuwe elementen ten opzichte van de passage in het evaluatierapport van 18 juli 1996, waarin het CFS had verklaard:

„Het doel van de behandeling van obesitas moet een duurzaam en klinisch relevant gewichtsverlies zijn dat de cardiovasculaire risicofactoren kan verminderen ter voorkoming van morbiditeit en mortaliteit.”

- 215 In werkelijkheid geeft het CFS in zijn richtsnoeren een overzicht van de verschillende therapeutische, niet-farmacologische en farmacologische opties (centraal werkzame, aan amfetamine of serotonine verwante anorectica; orlistat, dat ten tijde van de vaststelling van de richtsnoeren werd ontwikkeld). Boven genoemde passage heeft dus betrekking op alle complementaire therapieën voor de behandeling van obesitas. Het CFS onderstreept in de inleiding van zijn richtsnoeren in het bijzonder dat de farmacologische behandeling enkel als ondersteuning van diëtmaatregelen wordt beschouwd. Wat meer in het bijzonder aan amfetamine verwante anorectica betreft, waartoe de thans aan de orde zijnde stoffen behoren, merkt het op dat „het stimulerend of euforiserend effect ervan in verband is gebracht met aan een gevaar voor misbruik”. Wat meer in het algemeen de centraal werkzame anorectica betreft, wordt nog vermeld dat „aangetoond is dat een behandeling van langer dan drie maanden en een body mass-index van meer dan 30 kg/m<sup>2</sup> het gevaar voor ontwikkeling van pulmonale arteriële hypertensie verhoogt”. Hieruit wordt evenwel niet afgeleid dat de onmogelijkheid om deze geneesmiddelen langer dan een bepaalde periode onafgebroken te gebruiken, tot gevolg heeft dat zij hun werkzaamheid verliezen.

216 Aangaande de drie andere passages uit de CFS-richtsnoeren, die door de Commissie eveneens worden aangehaald — in antwoord op het verzoek van het Gerecht om nauwkeurig de passages in dit document alsmede in de drie andere door het CFS in zijn wetenschappelijke conclusies aangehaalde richtsnoeren aan te wijzen die het criterium langetermijnwerking vermelden zoals dit in casu is toegepast — moet worden vastgesteld dat deze het in casu toegepaste criterium niet hanteren. Waar het CFS onder de rubriek „Meting van het gewichtsverlies” enerzijds verklaart dat „het belang van de werkzaamheid van de behandeling nader moet worden geïllustreerd door de aantallen personen die op de verschillende vormen van behandeling reageren — met gewichtsverlies van meer dan 10 % na verloop van twaalf maanden”, en anderzijds dat „het behoud van gewichtsverlies of de voorkoming van gewichtstoename, nadat de [vaak na een behandeling van vijf of zes maanden vastgestelde] stagnatie optreedt, eveneens moet worden beschouwd als een criterium van werkzaamheid”, heeft het CFS duidelijk niet meer dan een overzicht gegeven van een aantal criteria voor de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel bij de behandeling van obesitas, zonder er enige exclusiviteit aan te verlenen. In dezelfde rubriek had het CFS vooraf trouwens onderstreept dat „significante verminderingen van bepaalde risicofactoren in verband met obesitas zijn vastgesteld in geval van een gewichtsvermindering met minstens 5 tot 10 % ten opzichte van het aanvankelijke gewicht” en dat „ingeval een significante graad van gewichtsverlies van minstens 10 % van het basisgewicht [...] is aangetoond, dit als een aanvaardbaar criterium van werkzaamheid wordt beschouwd in klinische proeven op nieuwe stoffen voor de behandeling van obesitas”. Ten slotte doelde het CFS uitdrukkelijk op de klinische proeven die met het oog op de verlening van een nieuwe VHB voor een geneesmiddel moeten worden verricht, waar het in de rubriek „Strategie en vormgeving van klinische proeven” verklaarde: „Thans worden proeven vereist waaruit het effect van de behandeling gedurende minstens een jaar blijkt, maar een langere prospectieve studie zou worden vereist van een aanvrager die het effect van het gewichtsverlies op de morbiditeit en de mortaliteit wenst aan te tonen.” Anders dan de Commissie stelt, is deze laatste aanbeveling in casu derhalve volstrekt irrelevant.

217 Wat de drie nationale richtsnoeren betreft die in de adviezen van het CFS van 31 augustus 1999 worden aangehaald, deze hebben tot doel de goede klinische praktijken bij de behandeling van obesitas uiteen te zetten op basis van de verzamelde bewijselementen. De passages uit deze richtsnoeren die de Commissie in antwoord op de bovenbedoelde vraag van het Gerecht heeft aangehaald, steunen echter evenmin het in casu toegepaste criterium van de langetermijn-

werking van geneesmiddelen. De door verweerster ingeroepen passages uit het richtsnoer van het Royal College of Physicians beklemtonen de chronische aard van obesitas en geven te kennen dat „de behandelingsprogramma’s over een lange termijn moeten plaatsvinden en indien mogelijk levenslang moeten duren, en maatregelen moeten bevatten om terugval te voorkomen”. Met deze programma’s worden klaarblijkelijk alle therapieën bedoeld die bij de behandeling van deze aandoening worden toegepast. Zij kunnen een behandeling met geneesmiddelen omvatten, hoewel deze volgens de beschikking van 9 december 1996 slechts een bijkomende, ondersteunende behandeling vormt.

218 Ook de door de Commissie aangehaalde passages uit het richtsnoer van de American Society for Clinical Nutrition hebben ontegenzeggelijk betrekking op de algemene behandeling van obesitas en doelen niet specifiek op de beoordeling van de werkzaamheid van de geneesmiddelen. Dit richtsnoer onderstreept trouwens dat de farmacologische behandeling slechts een bijkomende, ondersteunende behandeling vormt.

219 In het Schotse richtsnoer van november 1996 ten slotte heeft de voorafgaande omschrijving van het begrip „behoud van het gewicht”, waaronder moet worden verstaan „het behoud op lange termijn, dat wil zeggen gedurende meer dan twee jaar, van het na de periode van gewichtsverlies bereikte lichaamsgewicht”, in het algemeen betrekking op alle therapieën die bij de behandeling van obesitas worden toegepast. Er kan niet uit worden geconcludeerd dat het behoud van het gewicht tijdens deze periode het criterium vormt voor de beoordeling van de werkzaamheid van de geneesmiddelen bij de behandeling van obesitas. In de rubriek „Keuze van geneesmiddel en behandelingsduur”, waarin het geneesmiddelengebruik op lange termijn wordt besproken, vermeldt het richtsnoer voor het overige dat vele oudere geneesmiddelen aanleiding hebben gegeven tot misbruik, dat sommige een aan amfetamine verwante werking vertoonden met gewenning tot gevolg, en dat „de groep waaraan de ontwikkeling van het richtsnoer is toevertrouwd [Guideline Development Group] van mening is dat deze geneesmiddelen niet mogen worden gebruikt zolang zij niet afzonderlijk zijn onderzocht in het kader van een langdurig gebruik (meer dan een jaar)”. Gezien in haar context heeft de door de Commissie aangehaalde passage meer in het

bijzonder betrekking op de beoordeling van de ongewenste bijwerkingen van de onderzochte stoffen bij langdurig gebruik. In dezelfde rubriek had het richtsnoer vooraf vermeld dat bovengenoemde groep te kennen had gegeven dat de beperking van de behandeling met geneesmiddelen tot een maximumperiode van drie maanden ongeschikt was en dat een langere therapie gerechtvaardigd kon zijn, maar uitdrukkelijk erop had gewezen dat deze vraag voor discussie vatbaar bleef. Uit dit richtsnoer kan dus niet worden afgeleid dat er een beweerde medische consensus bestaat ten gunste van het criterium van de langetermijnwerking zoals dit in casu is toegepast. Bovendien wordt geen melding gemaakt van nieuwe gegevens of informatie die in 1996 niet beschikbaar zouden zijn geweest en die de onmogelijkheid om de geneesmiddelenbehandeling langer dan drie maanden te laten duren zouden staven.

- 220 Bij gebreke van iedere nieuwe wetenschappelijke informatie met betrekking tot de beoordeling van de werkzaamheid van de betrokken stoffen, belette artikel 11 van richtlijn 65/65 de bevoegde autoriteit derhalve, terug te komen op de positieve beoordeling van de werkzaamheid van de betrokken stoffen die zij in 1996 had gegeven. Hieruit volgt dat de bestreden beschikkingen hoe dan ook de bepalingen van dit artikel schenden.
- 221 De bestreden beschikkingen moeten worden nietig verklaard voorzover zij betrekking hebben op de door verzoeksters verhandelde geneesmiddelen.

## Kosten

- 222 Volgens artikel 87, lid 2, van het Reglement voor de procesvoering van het Gerecht wordt de in het ongelijk gestelde partij in de kosten verwezen, voorzover dit is gevorderd. Aangezien verweerster in het ongelijk is gesteld, moet zij overeenkomstig verzoeksters' vorderingen worden verwezen in alle kosten, de kosten van de procedures in kort geding daaronder begrepen.

HET GERECHT VAN EERSTE AANLEG (Tweede kamer — uitgebreid),

rechtdoende:

- 1) Verklaart de beschikkingen van de Commissie van 9 maart 2000 [C(2000) 452, C(2000) 453 en C(2000) 608] nietig voorzover zij betrekking hebben op de door verzoeksters verhandelde geneesmiddelen.
  
- 2) Verstaat dat de Commissie alle kosten zal dragen, de kosten van de procedures in kort geding daaronder begrepen.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Uitgesproken ter openbare terechtzitting te Luxemburg op 26 november 2002.

De griffier

De president

H. Jung

R. M. Moura Ramos

II - 5030

## Inhoud

Toepasselijke bepalingen .....	II - 4951
Richtlijn 65/65/EEG .....	II - 4951
Richtlijn 75/318/EEG .....	II - 4953
Richtlijn 75/319/EEG .....	II - 4954
Communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik .....	II - 4957
Feiten .....	II - 4958
Beschikking C(96) 3608 def./1 van de Commissie van 9 december 1996 .....	II - 4960
Beschikking C(2000) 453, inzake de intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die amfepramon bevatten, bestreden in de zaken T-74/00, T-76/00 en T-141/00 .....	II - 4965
Beschikking C(2000) 452, inzake de intrekking van de VHB's voor fentermine bevattende geneesmiddelen, bestreden in de zaken T-132/00 en T-137/00 .....	II - 4972
Beschikking C(2000) 608, inzake de intrekking van de VHB's voor geneesmiddelen die met name clobenzorex, fenproporex en norpseudofedrine bevatten, bestreden in de zaken T-83/00, T-84/00 en T-85/00 .....	II - 4975
Procedure .....	II - 4978
Conclusies van partijen .....	II - 4981
In rechte .....	II - 4985
1. Het middel inzake onbevoegdheid van de Commissie om de bestreden beschikkingen vast te stellen .....	II - 4986
Middelen en argumenten van partijen .....	II - 4986
Beoordeling door het Gerecht .....	II - 4992
Juridisch regime van de VHB's voor de in de bestreden beschikkingen beoogde geneesmiddelen op grond van de beginselen van overgangsrecht .....	II - 4992
Juridische draagwijdte van de controverse over de gevolgen van de beschikking van 9 december 1996 .....	II - 4994
De autoriteit die bevoegd is om uitspraak te doen na advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319 .....	II - 4996
Kwalificatie van de door de lidstaten na advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van richtlijn 75/319 geharmoniseerde nationale VHB .....	II - 5003
	II - 5031

2. De uitlegging van de in artikel 11 van richtlijn 65/65 gestelde voorwaarden voor de intrekking van VHB's voor geneesmiddelen .....	II-5006
Samenvatting van de argumenten van partijen .....	II-5006
Beoordeling door het Gerecht .....	II-5011
Criteria voor intrekking van een VHB en bewijsregeling .....	II-5011
— Uitsluitende inaanmerkingneming, in beschikkingen betreffende de toelating van geneesmiddelen, van overwegingen inzake de bescherming van de gezondheid .....	II-5012
— Nieuw onderzoek van de baten/risicobalans op basis van de nieuwe gegevens .....	II-5013
— Bewijsregeling in verband met het voorzorgsbeginsel .....	II-5014
Onderzoek van de bestreden beschikkingen .....	II-5019
Kosten .....	II-5029