

SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA  
(Sala Segunda ampliada)  
de 26 de noviembre de 2002 \*

En los asuntos acumulados T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00,

**Artegodan GmbH**, con domicilio social en Lüchow (Alemania), representada por U. Doepner, abogado, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-74/00,

**Bruno Farmaceutici SpA**, con domicilio social en Roma (Italia),

**Essential Nutrition Ltd**, con domicilio social en Brough (Reino Unido),

**Hoechst Marion Roussel Ltd**, con domicilio social en Denham (Reino Unido),

**Hoechst Marion Roussel SA**, con domicilio social en Bruselas (Bélgica),

**Marion Merell SA**, con domicilio social en Puteaux (Francia),

**Marion Merell, S.A.**, con domicilio social en Barcelona,

\* Lenguas de procedimiento: alemán, inglés y francés.

**Sanova Pharma GmbH**, con domicilio social en Viena (Austria),

**Temmler Pharma GmbH & Co. KG**, con domicilio social en Marburg (Alemania),

representadas por los Sres. B. Sträter y M. Ambrosius, abogados, que designan domicilio en Luxemburgo,

partes demandantes en el asunto T-76/00,

**Schuck GmbH**, con domicilio social en Schwaig (Alemania), representada por los Sres. B. Sträter y M. Ambrosius, abogados, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-83/00,

**Laboratórios Roussel L.<sup>da</sup>**, con domicilio social en Mem Martins (Portugal), representada por los Sres. B. Sträter y M. Ambrosius, abogados, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en los asuntos T-84/00 y T-85/00,

**Laboratoires Roussel Diamant SARL**, con domicilio social en Puteaux (Francia), representada por los Sres. B. Sträter y M. Ambrosius, abogados, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-84/00,

**Roussel Ibérica, S.A.**, con domicilio social en Barcelona, representada por los Sres. B. Sträter y M. Ambrosius, abogados, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-85/00,

**Gerot Pharmazeutika GmbH**, con domicilio social en Viena (Austria), representada por el Sr. K. Grigkar, abogado, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-132/00,

**Cambridge Healthcare Supplies Ltd**, con domicilio social en Norfolk (Reino Unido), representada por los Sres. D. Vaughan y K. Bacon, Barristers, y por el Sr. S. Davis, Solicitor, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-137/00,

**Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA**, con domicilio social en Bruselas, representada por M<sup>es</sup> L. Defalque y X. Leurquin, abogados, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandante en el asunto T-141/00,

contra

**Comisión de las Comunidades Europeas**, representada por los Sres. H. Støvlbæk y R. Wainwright, en calidad de agentes, asistidos por el Sr. B. Wägenbaur, abogado, que designa domicilio en Luxemburgo,

parte demandada,

que tienen por objeto la anulación de las Decisiones de la Comisión, de 9 de marzo de 2000, relativas a la retirada de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso humano que contienen «anfepriamo», en lo que atañe a los asuntos T-74/00, T-76/00 y T-141/00 [C(2000) 453], «norpseudoefedrina», «clobenzorex» y «fenproporex», en lo que atañe a los asuntos T-83/00 a T-85/00 [C(2000) 608], y «fentermina», en lo que atañe a los asuntos T-132/00 y T-137/00 [C(2000) 452],

EL TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA  
DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS (Sala Segunda ampliada),

integrado por el Sr. R.M. Moura Ramos, Presidente, y la Sra. V. Tiili y los Sres. J. Pirrung, P. Mengozzi y A.W.H. Meij, Jueces;

Secretaria: Sra. D. Christensen, administradora;

habiendo considerado los escritos obrantes en autos y celebrada la vista los días 7 y 8 de mayo de 2002;

dicta la siguiente

**Sentencia**

**Marco jurídico**

*Directiva 65/65/CEE*

- 1 El 26 de enero de 1965, el Consejo adoptó la Directiva 65/65/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO 1965, 22, p. 369; EE 13/01, p. 18). Esta Directiva fue modificada en diversas ocasiones, en especial por las Directivas 83/570/CEE del Consejo, de 26 de octubre de 1983 (DO L 332, p. 1; EE 13/14,

p. 205), y 93/39/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993 (DO L 214, p. 22) (en lo sucesivo, en su versión modificada, «Directiva 65/65»). El artículo 3 de dicha Directiva enuncia el principio según el cual no puede comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro a no ser que la autoridad competente de ese Estado haya concedido una autorización previa a la comercialización, en virtud de dicha Directiva, o se haya concedido una autorización de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (DO L 214, p. 1).

- 2 El artículo 4 de la Directiva 65/65 prevé, en particular, que, con objeto de lograr la autorización de comercialización (en lo sucesivo, «AC») prevista en el artículo 3, el responsable de ésta ha de presentar una solicitud a la autoridad competente del Estado miembro. A tenor del artículo 5, se deniega esta autorización cuando resulta que la especialidad farmacéutica es nociva en sus condiciones normales de empleo, o no tiene efecto terapéutico alguno o éste no ha sido suficientemente justificado por el solicitante, o no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o cuando la documentación y los datos que se han presentado como fundamento de la solicitud no se ajustan a lo dispuesto en el artículo 4. Según el artículo 4 *ter* de la Directiva 65/65, cuando se concede una AC en virtud del artículo 3, la autoridad competente del Estado miembro interesado debe comunicar al responsable de la comercialización del medicamento que aprueba el resumen de las características del producto contemplado en el artículo 4, párrafo segundo, punto 9, y cuyo contenido se define en el artículo 4 *bis*.
  
- 3 El artículo 10, apartado 1, de la Directiva 65/65 dispone que la autorización es válida durante cinco años y puede renovarse por períodos de cinco años, previo examen por la autoridad competente de un informe que ha de incluir en particular el estado de la farmacovigilancia y las demás informaciones pertinentes para la vigilancia del medicamento.

- 4 El artículo 11, párrafo primero, de la Directiva 65/65 establece:

«Las autoridades competentes de los Estados miembros suspenderán o retirarán la autorización de comercialización cuando el medicamento resulte ser nocivo en las condiciones normales de empleo, cuando carezca de efectos terapéuticos o finalmente cuando no posea la composición cualitativa y cuantitativa declarada. El medicamento carece de efectos terapéuticos cuando se pruebe que mediante él no se pueden obtener resultados terapéuticos.»

- 5 Según el artículo 21 de la Directiva 65/65, la AC sólo puede denegarse, suspenderse o retirarse por alguna de las causas que se enumeran en dicha Directiva.

#### *Directiva 75/318/CEE*

- 6 La Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DO L 147, p. 1; EE 13/04, p. 80), modificada en varias ocasiones, en particular por las Directivas 83/570 y 93/39 (en lo sucesivo, en su versión modificada, «Directiva 75/318»), establece las normas comunes para llevar a cabo las pruebas previstas en el artículo 4, párrafo segundo, punto 8, de la Directiva 65/65, y precisa los informes que deben adjuntarse a la solicitud de AC de un medicamento en virtud de los puntos 3, 4, 6 y 7 del mismo párrafo.

- 7 Los considerandos séptimo y octavo de dicha Directiva tienen el siguiente tenor literal:

«Considerando que los conceptos de “nocividad” y de “efecto terapéutico” a que se refiere el artículo 5 de la Directiva 65/65/CEE sólo pueden entenderse en su relación recíproca y que su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento; que los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deberán resaltar el aspecto positivo de la relación entre la eficacia y los riesgos potenciales; que, en caso contrario, la solicitud deberá rechazarse;

Considerando que la apreciación de la nocividad y del efecto terapéutico puede variar como consecuencia de nuevos descubrimientos, y que las normas y protocolos deberán adaptarse periódicamente al progreso científico».

### *Directiva 75/319/CEE*

- 8 La Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, Segunda Directiva relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO L 147, p. 13; EE 13/04, p. 92), modificada en varias ocasiones, en particular por las Directivas 83/570 y 93/39 (en lo sucesivo, en su versión modificada, «Directiva 75/319»), establece, en su capítulo III (artículos 8 a 15 *quater*), un procedimiento de reconocimiento mutuo de las AC nacionales (artículo 9), junto con procedimientos de arbitraje comunitarios.

- 9 Dicha Directiva prevé expresamente la consulta al Comité de especialidades farmacéuticas (en lo sucesivo, «CEF») de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, a efectos de la aplicación del procedimiento regulado en el artículo 13, cuando un Estado miembro considere, en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo contemplado en el artículo 9, que existen motivos para pensar que la autorización del medicamento de que se trata puede presentar un riesgo para la salud pública y los Estados miembros no logren ponerse de acuerdo dentro del plazo establecido (artículo 10 de la Directiva citada), en caso de decisiones discrepantes de los Estados miembros sobre la concesión, suspensión o retirada de autorizaciones nacionales (artículo 11) y en casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad (artículo 12). Por otra parte, la Directiva somete expresamente a la aplicación de los procedimientos previstos en los artículos 13 y 14 (artículos 15 y 15 *bis*) la modificación, suspensión o retirada de las AC concedidas en virtud de lo dispuesto en su capítulo III. Por último, en el artículo 15 *ter*, la Directiva prevé que los artículos 15 y 15 *bis* se aplican por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros, previo dictamen del CEF emitido, antes del 1 de enero de 1995, según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo, de 22 de diciembre de 1986, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (DO 1987, L 15, p. 38). Los procedimientos regulados en los artículos 12 y 15 *bis* de la Directiva 75/319 revisten un interés particular para el caso de autos.
- 10 El artículo 12 de la Directiva 75/319 dispone lo siguiente:

«En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrán recurrir al [CEF] para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 13 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización previa a la comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación necesaria de los términos en que esté formulada una autorización previa a la comercialización, especialmente para tener en cuenta la información recogida [en el marco del sistema de farmacovigilancia previsto] en el capítulo V *bis*.

El Estado miembro interesado o la Comisión deberán identificar con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al responsable de la comercialización del medicamento.

Los Estados miembros y el responsable de la comercialización del medicamento enviarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.»

- 11 El artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 prevé:

«1. Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización previa a la comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto al [CEF] para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 13 y 14.

2. Sin perjuicio de las disposiciones del artículo 12, en casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, el Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.»

- 12 El artículo 13 de la Directiva 75/319 regula el desarrollo del procedimiento ante el CEF, el cual emite un dictamen motivado. El apartado 5 de dicho artículo prevé que la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ha de

presentar el dictamen definitivo del CEF a la Comisión, a los Estados miembros y al responsable de la comercialización del medicamento, junto con un informe en el que se explique la evaluación del medicamento y se expongan las razones en las que se basan sus conclusiones. El artículo 14 de la misma Directiva regula el procedimiento decisorio comunitario. A tenor del párrafo primero de su apartado 1, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen del CEF, la Comisión debe preparar un proyecto de decisión respecto de la solicitud, teniendo en cuenta el Derecho comunitario. Según el párrafo tercero de ese mismo apartado, «en el caso excepcional de que el proyecto de decisión difiera del dictamen de la Agencia [Europea para la Evaluación de Medicamentos], la Comisión adjuntará asimismo una explicación detallada de las razones de las diferencias». La decisión definitiva se adopta con arreglo al procedimiento de reglamentación regulado en los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión (DO L 184, p. 23). En el marco de este procedimiento, asiste a la Comisión el Comité permanente de medicamentos de uso humano, creado por el artículo 2 *ter* de la Directiva 75/318.

### *Código comunitario de medicamentos de uso humano*

- 13 El conjunto de Directivas sobre los medicamentos de uso humano, que regulan el «procedimiento comunitario descentralizado», en particular las Directivas 65/65, 75/318 y 75/319, ha sido objeto de codificación por parte de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311, p. 67; en lo sucesivo, «Código»). Aunque el Código no estaba en vigor en el momento de la adopción de las Decisiones impugnadas, procede tomarlo en consideración a los efectos oportunos. En la medida en que el Código reproduce en un conjunto más estructurado, sin modificarlas, las disposiciones de las Directivas 65/65 y 75/319, el análisis sistemático de las disposiciones del capítulo III de esta última Directiva se inscribe en el marco de dicho Código.

## Antecedentes de hecho del litigio

- 14 Las demandantes son titulares de AC, expedidas inicialmente por las autoridades nacionales competentes, de medicamentos que contienen sustancias anorexígenas «de tipo anfetamínico». Estos anorexígenos de acción central —es decir, que actúan a nivel del sistema nervioso central— aceleran la impresión de saciedad y desde hace varios años se utilizan en algunos Estados miembros en el marco del tratamiento de la obesidad.
  
- 15 Las demandantes en los asuntos T-74/00, T-76/00 y T-141/00 son titulares de AC de medicamentos que contienen anfepramona. Las demandantes en los asuntos T-83/00, T-84/00 y T-85/00 disponen de AC de medicamentos que contienen norpseudofedrina, clobenzorex y fenproporex, respectivamente. Por su parte, las demandantes en los asuntos T-132/00 y T-137/00 son titulares de AC de medicamentos que contienen fentermina.
  
- 16 Basándose en el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319, la Comisión adoptó el 9 de marzo de 2000 tres Decisiones (en lo sucesivo, «Decisiones impugnadas») relativas a la retirada de las AC de medicamentos de uso humano que contengan, respectivamente, «fentermina» [Decisión C(2000) 452], «anfepamona» [Decisión C(2000) 453], así como las sustancias «clobenzorex», «fenbutrazato», «fenproporex», «mazindol», «mefenorex», «norpseudofedrina», «fenmetrazina», «fendimetrazina» o «propilhexedrina» [Decisión C(2000) 608]. En el artículo 1 de la parte dispositiva de cada una de estas Decisiones, la Comisión ordenó a los Estados miembros que retiraran «las autorizaciones nacionales para la comercialización contempladas en el párrafo primero del artículo 3 de la Directiva 65/65/CEE, en relación con los medicamentos [que contengan la sustancia o sustancias examinadas] recogidos en el Anexo I» de la respectiva Decisión. En el artículo 2 de cada una de las Decisiones impugnadas, la Comisión motiva esa retirada remitiéndose a las conclusiones científicas que acompañan al dictamen final del CEF, de 31 de agosto de 1999, sobre dicha sustancia o sustancias y que figuran en anexo a la Decisión (anexo II). En el artículo 3 de cada una de las Decisiones impugnadas, la Comisión impone a los Estados miembros afectados la obligación de cumplir lo dispuesto en la respectiva Decisión en un plazo de treinta días desde su notificación.

- 17 Las sustancias anorexígenas a que se refieren las mencionadas Decisiones ya habían sido objeto anteriormente de la Decisión C(96) 3608 final/1 de la Comisión, de 9 de diciembre de 1996, relativa a la comercialización de los medicamentos de uso humano que contengan las sustancias siguientes: clobenzorex, norpseudoefedrina, fentermina, fenproporex, mazindol, amfepramona, fendimetrazina, fenmetrazina, mefenorex (en lo sucesivo, «Decisión de 9 de diciembre de 1996»), adoptada previo dictamen del CEF, convocado en virtud del artículo 12 de la Directiva 75/319 (véanse los apartados 20 a 25 *infra*). Las Decisiones impugnadas se adoptaron a raíz de una nueva evaluación de dichas sustancias, con arreglo al artículo 15 *bis* de esa misma Directiva, a petición de varios Estados miembros.
- 18 Según las respuestas de las demandantes a una pregunta escrita formulada por el Tribunal de Primera Instancia, el período de validez de cinco años —definido en el artículo 10, apartado 1, de la Directiva 65/65— de las AC de algunos de los medicamentos que ellas comercializan y que se mencionan en las Decisiones impugnadas había expirado antes de la adopción de dichas Decisiones. En la vista, sin embargo, las demandantes precisaron que, en el momento de la referida adopción, dichas autorizaciones eran objeto de procedimientos de renovación ante las autoridades competentes de los Estados miembros afectados. Tales procedimientos quedaron interrumpidos como consecuencia de las Decisiones impugnadas. Así pues, las AC seguían siendo válidas, con arreglo a las normas nacionales aplicables, a la espera de que se adoptaran las decisiones relativas a las solicitudes de renovación. La Comisión no ha cuestionado estas declaraciones.
- 19 En la vista, sin embargo, las demandantes añadieron que las autoridades competentes de los Estados miembros afectados procedieron en el ínterin, en ejecución de las Decisiones impugnadas, bien a suspender o bien a retirar las AC de los medicamentos a que se refiere el caso de autos. En respuesta a una pregunta del Tribunal de Primera Instancia, las demandantes confirmaron que, en el supuesto de que las Decisiones impugnadas fueran anuladas por incompetencia de la Comisión, la eventual reanudación de la comercialización de los medicamentos considerados estaría supeditada a que las autoridades nacionales competentes adoptaran decisiones de carácter positivo.

*Decisión C(96) 3608 final/1 de la Comisión, de 9 de diciembre de 1996*

- 20 El 17 de mayo de 1995, la República Federal de Alemania se dirigió al CEF, conforme al artículo 12 de la Directiva 75/319, expresando sus temores respecto de los riesgos que presentan algunos anorexígenos que actúan por vía central. La consulta versaba, por un lado, sobre los anorexígenos «de tipo anfetamínico» —comercializados por las demandantes— que aumentan la neurotransmisión a la altura de los neurotransmisores (catecolamina) y habitualmente producen efectos estimulantes y, por otro lado, sobre los anorexígenos serotoninérgicos, los cuales actúan incrementando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptura y carecen de efectos estimulantes o euforizantes. La autoridad nacional competente sospechaba que tales medicamentos podían provocar hipertensión arterial pulmonar primitiva (en lo sucesivo, «HPP»).
- 21 El CEF inició el procedimiento previsto en el artículo 13 de la Directiva 75/319 a fin de examinar esas dos categorías de anorexígenos.
- 22 En su informe de evaluación científica de 5 de febrero de 1996, el ponente, Dr. Le Courtois, analizó el balance riesgos/beneficios que presentan los anorexígenos. En este contexto, puso de relieve, por un lado, el riesgo de HPP, «casi siempre mortal», así como el hecho de que los anorexígenos, combinados con un régimen de adelgazamiento, provocan una pérdida de tres a cuatro kilos y «con frecuencia se prescriben por razones estéticas a mujeres jóvenes que en realidad no son obesas». De ello dedujo que estaban justificadas las medidas restrictivas del uso de anorexígenos, puesto que, sin tales medidas, «los riesgos relacionados con el uso de anorexígenos superarían manifiestamente sus beneficios terapéuticos». El Dr. Le Courtois subrayó, por otro lado, que, «cuando la obesidad revista tal gravedad que reduzca la esperanza de vida del paciente, es preciso añadir un tratamiento farmacológico, en el contexto de un enfoque global que incluya medidas dietéticas, psicoterapia y ejercicio físico. En la actualidad, los anorexígenos constituyen el único tratamiento farmacológico disponible, por lo

que se incluyen en el tratamiento de la obesidad». El Dr. Le Courtois acabó su informe recomendando la armonización de ciertos datos contenidos en el resumen de las características del producto en lo que atañe a los medicamentos en cuestión.

- 23 El 17 de julio de 1996, el CEF emitió tres dictámenes finales relativos, respectivamente, a la anfepramona, a la fentermina y al tercer grupo de sustancias «de tipo anfetamínico» consideradas, compuesto principalmente del clobenzorex, el fenproporex y la norpseudoefedrina. El CEF recomendaba el mantenimiento de las AC, junto con cierto número de modificaciones en lo que atañe a los resúmenes de las características del producto referentes a los medicamentos que contienen tales sustancias.
- 24 En su informe de evaluación de 18 de julio de 1996, relativo al conjunto de las sustancias anorexígenas, el CEF explicó específicamente, en lo fundamental, que un estudio internacional sobre la HPP (en lo sucesivo, «estudio IPPH»), objeto de un informe fechado el 7 de marzo de 1995, había determinado la existencia de una relación de causalidad entre el consumo de anorexígenos y la aparición de la HPP. El riesgo de HPP aumentaba cuando la duración del tratamiento excedía de tres meses. El CEF precisó que los casos observados muestran que «se trata de un efecto de clase» que afecta a todos los anorexígenos. En lo que atañe a la eficacia de dichas sustancias, el CEF puso de relieve que la pérdida de peso conseguida tras un tratamiento de corta duración supone como término medio entre dos y cinco kilos, que no se ha acreditado la eficacia a largo plazo y que tan pronto como se interrumpe el tratamiento con medicación se produce una recuperación de peso. En tales circunstancias, el CEF estimó que el balance riesgos/beneficios que presentan las sustancias anorexígenas era favorable, siempre que se modificara el resumen de las características del producto en lo relativo a los medicamentos en cuestión.
- 25 Este procedimiento condujo a la adopción de la Decisión de 9 de diciembre de 1996, que se basa expresamente en el artículo 14 de la Directiva 75/319. De conformidad con los dictámenes del CEF de 17 de julio de 1996, la Comisión

insta a los Estados miembros a que modifiquen determinados datos clínicos que figuran en los resúmenes de las características del producto aprobadas en el momento de la concesión de las AC de los medicamentos en cuestión. La Comisión prescribe que se mencionen los datos clínicos siguientes:

#### «Indicaciones terapéuticas

Tratamiento añadido a la dieta, en pacientes con obesidad y un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a  $30 \text{ kg/m}^2$  que no hayan respondido al régimen dietético apropiado solo.

Nota: En cuanto a la reducción de peso, sólo se ha demostrado su eficacia a corto plazo. Por el momento no se dispone de datos significativos sobre las eventuales modificaciones de las tasas de morbilidad o mortalidad.»

#### «Posología y forma de administración

Se recomienda que el tratamiento se desarrolle bajo el control de un médico con experiencia en el tratamiento de la obesidad. [...]

El tratamiento de la obesidad debe llevarse a cabo mediante una estrategia global, que debe incluir medidas dietéticas, médicas y psicoterápicas. [...]

La duración del tratamiento es de 4-6 semanas, y no deberá superar los tres meses.»

«Contraindicaciones

- Hipertensión arterial pulmonar.
  
- Hipertensión arterial severa.
  
- Historia médica actual o previa de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.
  
- Historia médica actual o previa de trastornos psiquiátricos, incluidas la anorexia nerviosa y la depresión.
  
- Propensión al consumo de drogas, alcoholismo conocido.
  
- Niños menores de 12 años.

Está contraindicada la terapia de asociación con otros anorexígenos de acción central, debido al aumento del riesgo de aparición de hipertensión arterial pulmonar de consecuencias potencialmente mortales.»

## «Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes en tratamiento con anorexígenos del tipo de este producto se han descrito casos de hipertensión arterial pulmonar severa y con frecuencia fatal. Un estudio epidemiológico ha demostrado que [...] el empleo de anorexígenos se encuentra fuertemente asociado a un aumento del riesgo de dicha reacción adversa. Dado este riesgo, raro pero grave, [...] es necesario respetar escrupulosamente la indicación y la duración del tratamiento [...]

## «Reacciones adversas

[...] hipertensión arterial pulmonar [...] El primer signo clínico suele consistir en la presentación o el empeoramiento de disnea de ejercicio, lo que requiere la suspensión del tratamiento y el estudio del paciente en un servicio especializado [...]

Efectos sobre el [sistema nervioso central]:

- El empleo prolongado de [estas sustancias] conlleva el riesgo de desarrollo de tolerancia farmacológica, dependencia y síndrome de abstinencia.
  
- Las reacciones adversas más comunes descritas son: reacciones psicóticas o psicosis, depresión, nerviosismo, agitación, trastornos del sueño y vértigo.

— Se han comunicado convulsiones.

Efectos cardiovasculares:

— Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia son: taquicardia, palpitaciones, hipertensión y dolor precordial.

— En raros casos, en pacientes tratados con anorexígenos se han descrito accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares. En particular se han comunicado ictus, angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y parada cardíaca.»

*Decisión C(2000) 453, relativa a la retirada de las AC de medicamentos que contengan anfepramona, Decisión impugnada en los asuntos T-74/00, T-76/00 y T-141/00*

26 Mediante escrito de 7 de noviembre de 1997, el Ministerio belga de Asuntos Sociales, Salud Pública y Medio Ambiente puso en conocimiento del CEF varios casos de mal funcionamiento de la válvula cardíaca observados en pacientes tratados con medicamentos que contenían fenfluramina, tanto en monoterapia como en combinación con medicamentos que contenían fentermina y anfepramona. El 22 de octubre de 1997 se había iniciado ya un procedimiento con arreglo al artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 en relación con la fenfluramina y la dexfenfluramina, en vista de lo cual el Gobierno belga solicitaba que se iniciara un procedimiento de ese tipo en lo que atañe a la anfepramona y a la fentermina.

27 El 19 de noviembre de 1997, el CEF inició el procedimiento previsto en el artículo 13 de la Directiva 75/319 en lo que atañe a la anfepramona utilizada en monoterapia.

28 Del 12 al 14 de mayo de 1998, en el seno del grupo de trabajo «farmacovigilancia», compuesto de especialistas nacionales en el campo de la farmacovigilancia y cuyo cometido es asesorar al CEF sobre las cuestiones relativas a la seguridad de los medicamentos (la vigilancia farmacológica), se discutió el proyecto de primer informe científico sobre la anfepramona (informe Picon/Abadie). En su informe al CEF, dicho grupo de trabajo llega a la siguiente conclusión:

«[...] no ha podido demostrarse una relación de causalidad entre el uso de anfepramona y la producción de deficiencias en las válvulas cardíacas. De una comparación con el precedente dictamen del CEF resulta que no se ha modificado el grado de eficacia. El balance riesgos/beneficios de los medicamentos que contienen anfepramona permanece invariable».

29 El informe Picon/Abadie, emitido el 4 de junio de 1998, enuncia lo siguiente: «No existe ninguna prueba clínica, epidemiológica o experimental de que exista cualquier relación entre la anfepramona y la producción de deficiencias en las válvulas cardíacas. [...] No ha sufrido modificación alguna la eficacia de la anfepramona en el tratamiento de la obesidad [...]»

30 Mediante escritos de 27 de julio de 1998, el CEF instó a los titulares de AC de medicamentos que contienen anfepramona y fentermina a que presentaran sus observaciones, entre otros extremos, sobre el balance riesgos/beneficios de dichos medicamentos, a la luz de la «note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control», aprobada por el CEF en diciembre de 1997 y que entró en vigor en junio de 1998 (líneas directrices sobre la investigación clínica de los medicamentos utilizados para controlar el peso; en lo sucesivo, «líneas directrices del CEF»).

31 En su reunión de 17 de septiembre de 1998, el CEF decidió tramitar por separado los dos procedimientos relativos, respectivamente, a la anfepramona y a la fentermina, pero tramitar ambos al mismo tiempo que el procedimiento iniciado aquel mismo día en lo que atañe, entre otros, al clobenzorex, el fenproporex y la norpseudoefedrina (véase el apartado 62 *infra*). En su informe de 31 de agosto de 1999 relativo a la fentermina (véase el apartado 55 *infra*), el CEF motivó tal decisión basándose, por un lado, en el hecho de que los medicamentos no constituyen sino uno de los factores del tratamiento de la obesidad y, por otro lado, en que todas las sustancias consideradas presentan las mismas características farmacológicas y tienen las mismas indicaciones.

32 En abril de 1999 se elaboró un nuevo informe, complementario del informe Picon/Abadie (informe Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymon). En dicho informe se llegaba a la siguiente conclusión:

«La anfepramona no responde a los criterios de una terapia eficaz en el tratamiento de la obesidad. Habida cuenta de los riesgos en materia de tolerancia y de dependencia fisiológica, la anfepramona sólo puede utilizarse durante un período inferior a tres meses, lo que resulta incompatible con las vigentes líneas directrices, que recomiendan un tratamiento a largo plazo. En razón de su carencia de eficacia terapéutica y de los riesgos vinculados a un tratamiento a largo plazo (superior a tres meses), la relación riesgos/beneficios tiene carácter negativo.»

33 El 12 de abril de 1999, el Prof. Winkler comunicó a los miembros del CEF un documento de trabajo que recuerda la apreciación negativa del balance riesgos/beneficios de las sustancias consideradas, apreciación contenida en los informes de evaluación elaborados para la anfepramona (antes citados), para la fentermina (véanse los apartados 47 y siguientes *infra*), y asimismo para el clobenzorex, el fenproporex y la norpseudoefedrina (véanse los apartados 61 y siguientes *infra*), y que recapitula las observaciones orales de los titulares de AC afectados. En lo que atañe específicamente a la eficacia de las mencionadas sustancias, de dicho documento de trabajo se desprende que, en el marco de una primera pregunta

oral, se había pedido a los titulares de AC que aportaran datos que demostraran que las sustancias consideradas permitían conseguir bien una pérdida de peso a largo plazo y, por consiguiente, un beneficio terapéutico (a saber, una disminución de la morbilidad o de la mortalidad o una mejora de la calidad de vida), bien una pérdida de peso a corto plazo que implicara ventajas a largo plazo en el marco de un programa de tratamiento de la obesidad. Por otra parte, en el referido documento el Prof. Winkler refuta el argumento que los titulares de AC alegaron en relación con la inexistencia de nuevos avances en materia de seguridad y eficacia de las sustancias consideradas. Se remite a la evolución de los criterios de apreciación, basándose en las líneas directrices del CEF y en las nuevas líneas directrices nacionales, para afirmar que se ha alcanzado un «consenso generalizado» sobre el hecho de que el tratamiento de la obesidad requiere una pérdida de peso significativa a largo plazo (durante más de un año). Así pues, los medicamentos que contienen tales sustancias sólo son eficaces si pueden utilizarse durante períodos prolongados o si su utilización durante períodos cortos entraña una pérdida de peso significativa y duradera. Por otro lado, el Prof. Winkler pone de relieve que la comercialización de nuevas sustancias, a saber, el «orlistat» y la «sibutramina», aparentemente apropiadas para un tratamiento de larga duración, confirma que el campo de los anorexígenos se ha modificado en unos pocos años. Por último, pone en tela de juicio la pertinencia de dos nuevos estudios, a saber, el «estudio Trenker» sobre la anfepramona, llevado a cabo por el Prof. Rottiers (1999), y el estudio que realizaron sobre la fentermina el Prof. Catterson y otros, cuyo objeto es demostrar la eficacia a largo plazo de dichas sustancias.

- 34 El 22 de abril de 1999, el CEF emitió su dictamen (CPMP/969/99) sobre la evaluación científica de los medicamentos que contienen anfepramona y recomendó la retirada de las AC de dichos medicamentos.
- 35 Las demandantes interpusieron ante el CEF recursos administrativos contra el referido dictamen, con arreglo a la última frase del artículo 13, apartado 4, de la Directiva 75/319.
- 36 En su informe de 17 de agosto de 1999 relativo a la anfepramona, el ponente y el ponente adjunto en el procedimiento de recurso, a saber, el Prof. Garattini y el Prof. de Andres-Trelles, recomendaron la retirada del mercado de los medicamentos que contienen anfepramona. Subrayaron, entre otras cosas, que pueden

aceptarse riesgos muy elevados cuando son compensados por los beneficios, pero si el beneficio esperado es casi insignificante, no cabe admitir ningún riesgo de cierta entidad.

- 37 El 27 de agosto de 1999, las demandantes propusieron que se llevaran a cabo pruebas clínicas adicionales en lo que atañe a la anfepramona.
- 38 En su dictamen final de 31 de agosto de 1999 (CPMP/2163/99), el CEF desestimó los recursos de las demandantes, recomendando, sobre la base de un análisis del balance riesgos/beneficios, que se retiraran las AC de los medicamentos que contengan anfepramona.
- 39 En las conclusiones científicas que adjuntaba al referido dictamen, el CEF hizo constar lo siguiente:

«La eficacia terapéutica en el tratamiento de la obesidad requiere una pérdida de peso significativa y duradera (de un año por lo menos). Esta observación, fundada en una serie de conocimientos científicos adquiridos a lo largo de los años, figura en las recomendaciones médicas en vigor. Se refleja, por ejemplo, en [las líneas directrices del CEF], en la directriz escocesa (noviembre de 1996), en una directriz del Royal College of Physicians (1998) y en otra de la American Society for Clinical Nutrition (1998).»

- 40 El CEF señala que, según la mayor parte de los estudios disponibles sobre la anfepramona, dicha sustancia, unida a un régimen alimenticio hipocalórico, provoca una pérdida de peso mayor que el placebo. Sin embargo, su efecto medio es reducido, sin que en ningún caso exceda de 5,1 kg, con independencia de la duración del tratamiento. Por otra parte, no se ha demostrado que tenga ningún efecto específico sobre los factores conocidos de riesgo de obesidad. Además, la

recuperación de peso es rápida tras la interrupción del tratamiento y ningún estudio fiable prueba que un efecto limitado al corto plazo aporte un beneficio clínico en el marco de un programa de tratamiento de la obesidad. El CEF añade que, por su parte, el «estudio Trenker» relativo a la anfepramona no demuestra la eficacia de un tratamiento con anfepramona durante doce meses, habida cuenta, por un lado, del reducido número de pacientes incluidos en el citado estudio (29 en el grupo anfepramona), de la elevada tasa de abandonos (25 %) y del escaso equilibrio de los grupos, y, por otro lado, de lo exiguo de la pérdida de peso. El CEF llega a la siguiente conclusión:

«Por lo que se refiere a la eficacia, a pesar de que en el momento presente la obesidad se considere una afección crónica y de que la estrategia de su tratamiento deba concebirse a largo plazo, parece que la anfepramona no produce sino pérdidas de peso reducidas y a corto plazo, cuya pertinencia no se ha probado y resulta insegura en lo que atañe a la evolución futura de esta afección. Su eficacia a largo plazo no ha sido demostrada.»

- 41 En cuanto a la seguridad de la sustancia objeto de discusión, el CEF recuerda esencialmente las reacciones adversas que ya se tuvieron en cuenta en la Decisión de 9 de diciembre de 1996.
- 42 Por lo que se refiere, en particular, al riesgo de HPP, el CEF recuerda que, en sus dictámenes de 17 de julio de 1996 (véanse los apartados 23 y 24 *supra*), se basó en el estudio IPPH para llegar a la conclusión de que el riesgo de que aparezca HPP puede obedecer a un efecto de clase de las sustancias de tipo anfetamínico. No obstante, algunos datos publicados con posterioridad han demostrado que el mencionado estudio no era concluyente a este respecto. Poniendo de relieve que «en el marco de la notificación espontánea se han señalado varios casos de hipertensión arterial pulmonar primitiva relacionados con el uso de anfepramona», el CEF hace constar lo siguiente:

«en el momento presente, al no existir pruebas epidemiológicas más formales, no puede confirmarse ni tampoco negarse la posibilidad de un mayor riesgo [de hipertensión arterial pulmonar] asociado al uso de anfepramona».

- 43 Por último, tras indicar que se habían notificado espontáneamente 25 casos de valvulopatías cardíacas relacionadas con el consumo de anfepramona, generalmente junto con fenfluramina o dexfenfluramina, el CEF llegó a la siguiente conclusión:

«Parece que la utilización de anfepramona en monoterapia no aumenta el riesgo de valvulopatías cardíacas, pero, como sucede a menudo cuando no existen estudios epidemiológicos específicos, no cabe excluir categóricamente tal posibilidad.»

- 44 En cuanto al balance riesgos/beneficios, el CEF estima que «basándose en las pruebas disponibles sobre la eficacia [de la anfepramona], ya no es posible considerar que la anfepramona tenga eficacia terapéutica en el tratamiento de la obesidad ni (en consecuencia) que su relación riesgos/beneficios sea positiva».

- 45 En una opinión discrepante que figura como anexo al dictamen final del CEF de 31 de agosto de 1999, cuatro miembros de dicho Comité, a saber, el Prof. Hildebrandt, el Dr. Haase, el Prof. Odland y el Dr. Sjöberg, se mostraron más partidarios de la suspensión de la retirada de las AC de los medicamentos que contengan anfepramona, habida cuenta del hecho de que «la obesidad supone un problema de salud significativo». Poniendo de relieve, por un lado, que tras el dictamen del CEF de 17 de julio de 1996 no hubo nuevas preocupaciones graves en lo relativo a la seguridad y, por otro lado, la inexistencia de datos referentes a la eficacia de la anfepramona a largo plazo, alegan en particular que, habida cuenta de las «líneas directrices recientes en materia de tratamiento de la obesidad», resulta necesario proceder a pruebas clínicas, a fin de recabar datos a largo plazo (durante un período superior a un año) sobre la eficacia y seguridad de la sustancia en cuestión.

- 46 El 9 de marzo de 2000, la Comisión adoptó la Decisión impugnada C(2000) 453.

*Decisión C(2000) 452, relativa a la retirada de las AC de medicamentos que contengan fentermina, Decisión impugnada en los asuntos T-132/00 y T-137/00*

- 47 El 19 de noviembre de 1997, el CEF inició el procedimiento previsto en el artículo 13 de la Directiva 75/319 en lo que atañe a la fentermina utilizada en monoterapia, a raíz de la petición del Ministerio belga de Asuntos Sociales, Salud Pública y Medio Ambiente (véase el apartado 26 *supra*).
- 48 En el informe sobre la fentermina elaborado con motivo de la reunión celebrada del 12 al 14 de mayo de 1998, en el curso de la cual el ponente adjunto, Prof. Hildebrandt, presentó su proyecto de informe científico, el grupo de trabajo «farmacovigilancia» llegó a la conclusión de que, al igual que sucedía en lo relativo a la anfepramona (véase el apartado 28 *supra*), con posterioridad al dictamen del CEF de 17 de julio de 1996 no se había modificado la eficacia de aquella sustancia.
- 49 En su informe científico definitivo sobre la fentermina de 12 de abril de 1999, el ponente adjunto llegó a la conclusión de que dicha sustancia presentaba un balance riesgos/beneficios «no satisfactorio». En cuanto a los beneficios, puso de relieve que la eficacia de la fentermina como tratamiento complementario contra la obesidad fue demostrada en un reducido número de estudios que incluyen un número relativamente escaso de pacientes y que no responden a los criterios actuales. La pérdida de peso conseguida es escasa y no existen datos relativos a los efectos de la fentermina a largo plazo ni, *a fortiori*, al mantenimiento de la reducción ponderal. Por consiguiente, concluyó, no se cumplen la mayor parte de los requisitos que exigen las líneas directrices.
- 50 En esa misma fecha, se comunicó a los miembros del CEF el documento de trabajo elaborado por el Prof. Winkler, antes mencionado (apartado 33).

- 51 En su dictamen sobre la fentermina de 22 de abril de 1999 (CPMP/968/99), el CEF recomendó la retirada de las AC de los medicamentos que contengan dicha sustancia. Las demandantes interpusieron ante el CEF un recurso administrativo contra el referido dictamen.
- 52 Mediante escrito de 13 de agosto de 1999, también los titulares de AC de medicamentos que contienen fentermina propusieron que se llevaran a cabo pruebas clínicas sobre la eficacia de dicha sustancia a largo plazo.
- 53 En su informe sobre la fentermina de 17 de agosto de 1999, el ponente y el ponente adjunto en el procedimiento de recurso, a saber, el Prof. Garattini y el Prof. de Andres-Trelles, propugnan que se recomiende la retirada de dichas AC. Ponen de relieve, en particular, que la mejor prueba disponible de la eficacia de la fentermina utilizada a largo plazo (pero sólo durante 36 semanas) se recoge en el informe del Dr. Munro y otros, de 1968. No obstante, añaden, según dicho estudio, la pérdida de peso era inferior al 10 % del peso inicial, afectaba tan sólo a un reducido porcentaje de pacientes y tendía a disminuir a medida que el tratamiento se prolongaba. Además, la recuperación de peso una vez finalizado el tratamiento podía sobrepasar el peso inicial. Garattini y de Andres-Trelles añaden que no existen estudios referidos a un tratamiento superior a 36 semanas. Los resultados disponibles no constituyen, a su juicio, prueba suficiente de la eficacia de la fentermina a largo plazo.
- 54 El 31 de agosto de 1999, el CEF emitió su dictamen final sobre la fentermina, en el cual recomienda que se retiren las AC de los medicamentos que contengan dicha sustancia, basándose en que presenta un balance riesgos/beneficios desfavorable. El CEF se fundamenta, en lo esencial, en los mismos motivos formulados en su dictamen final sobre la anfepramona (véanse los apartados 39 a 44 *supra*). Esos dos dictámenes dieron lugar a opiniones discrepantes, similares en ambos casos (véase el apartado 45 *supra*).
- 55 En las conclusiones científicas que adjunta a su dictamen final sobre la fentermina, así como en su informe de 31 de agosto de 1999 sobre dicha

sustancia, el CEF recuerda esencialmente, en primer lugar, que, según las más recientes directrices, la eficacia terapéutica presupone una pérdida de peso significativa y duradera (de un año por lo menos). Por lo que se refiere más específicamente a la fentermina, el CEF precisa que, según cierto número de estudios a corto plazo, «la fentermina sólo permite conseguir una ligera pérdida de peso». Por otra parte, afirma que no se dispone de ningún estudio relativo a los efectos de la fentermina sobre los factores de riesgo de obesidad. El nuevo estudio al que aluden algunos titulares de AC no aporta, según el CEF, ninguna información adicional pertinente. Además, la recuperación de peso es rápida tras la interrupción del tratamiento y ningún estudio fiable prueba que un efecto limitado al corto plazo aporte un beneficio clínico en el marco de un programa de tratamiento de la obesidad. Por lo tanto, el CEF llega a la conclusión de la falta de eficacia de la fentermina, en términos similares a los utilizados en lo que atañe a la anfepramona (véase el apartado 40 *supra*, *in fine*).

- 56 En cuanto a la seguridad, el CEF recuerda asimismo las reacciones adversas de las sustancias consideradas, que la Comisión ya tuvo en cuenta en su Decisión de 9 de diciembre de 1996.
- 57 No obstante, por lo que se refiere al riesgo de HPP, el CEF admite que la fentermina no formaba parte de las sustancias examinadas en el estudio IPPH, estudio en el que se había basado su dictamen de 17 de julio de 1996, y que, «por consiguiente, no existen pruebas formales procedentes de estudios epidemiológicos». Poniendo de relieve que se han observado varios casos relacionados con el uso de fentermina, el CEF sugiere que, al carecerse de pruebas de que no existe relación entre la fentermina y la referida afección, «no puede excluirse la posibilidad de un mayor riesgo [de HPP]».
- 58 En cuanto al riesgo de valvulopatías cardíacas, el CEF indica que la Food and Drug Administration (Agencia norteamericana de alimentación y medicamentos; en lo sucesivo, «FDA») comunicó en 1997 numerosos casos de valvulopatías cardíacas en pacientes que habían recibido una combinación de fenfluramina y de fentermina, así como cinco casos de valvulopatías cardíacas asociadas a la fentermina utilizada en monoterapia. En dos de los casos, la duración del

tratamiento había sido inferior a tres meses. En la Unión Europea, tan sólo se habían comunicado a los sistemas de farmacovigilancia diez casos (en Bélgica), relacionados con la combinación de la fentermina y otros anorexígenos. El CEF deduce de ello que «aunque no existen pruebas suficientes que permitan afirmar que la fentermina aumenta el riesgo de valvulopatías cardíacas, de momento no cabe excluir tal posibilidad».

- 59 Al igual que en lo relativo a la anfepramona (véase el apartado 44 *supra*), el CEF llega a la conclusión de que la fentermina presenta un balance riesgos/beneficios desfavorable, debido a su falta de eficacia.
- 60 El 9 de marzo de 2000, la Comisión adoptó la Decisión impugnada C(2000) 452.

*Decisión C(2000) 608, relativa a la retirada de las AC de los medicamentos que contengan, entre otras sustancias, clobenzorex, fenproporex y norpseudoefedrina, Decisión impugnada en los asuntos T-83/00, T-84/00 y T-85/00*

- 61 En su escrito al CEF de 31 de agosto de 1998, a raíz de la mencionada consulta a dicho Comité en lo que atañe a la fentermina y la anfepramona (apartado 26), el Ministerio austriaco de Trabajo, Salud y Asuntos Sociales puso de relieve que el clobenzorex, el fenbutrazato, el fenproporex, el mazindol, el mefenorex, la norpseudoefedrina, la fenmetrazina, la fendimetrazina y la propilhexedrina pertenecen al mismo grupo de anorexígenos emparentados con la anfetamina. Dicho Ministerio añadió que era probable que todas esas sustancias presentaran las mismas propiedades y los mismos efectos secundarios y pidió al CEF que emitiera un dictamen motivado, con arreglo al artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319, en lo que atañe al conjunto de medicamentos que contengan tales sustancias. Ponía de relieve que las recientes vicisitudes relacionadas con la eficacia de los anorexígenos (a saber, las decisiones del CEF sobre nuevos medicamentos contra la obesidad, las líneas directrices del CEF y las deficiencias de las válvulas cardíacas señaladas por el Gobierno belga) justificaban una nueva evaluación del balance riesgos/beneficios de las referidas sustancias.

- 62 El 17 de septiembre de 1998, el CEF inició el procedimiento previsto en el artículo 13 de la Directiva 75/319, en lo que atañe a las sustancias contempladas en la petición austriaca.
- 63 El ponente y los ponentes adjuntos presentaron sus informes científicos de evaluación sobre las referidas sustancias. El 12 de abril de 1999, se comunicó a los miembros del CEF el documento de trabajo elaborado por el Prof. Winkler, antes citado (apartado 33).
- 64 El 22 de abril de 1999, el CEF emitió un dictamen sobre las sustancias consideradas, en el que recomendaba la retirada de las AC de los medicamentos que contengan tales sustancias. Las demandantes interpusieron ante el CEF un recurso administrativo contra el referido dictamen.
- 65 El 27 de agosto de 1999, las demandantes propusieron que se llevaran a cabo pruebas clínicas adicionales, de conformidad con la «directriz más reciente del CEF».
- 66 En su dictamen final de 31 de agosto de 1999 (CPMP/2164/99), el CEF desestimó los recursos de las demandantes, recomendando, sobre la base de un análisis del balance riesgos/beneficios, que se retiraran las AC de los medicamentos que contuvieran clobenzorex, fenproporex y norpseudoefedrina. El referido dictamen fue objeto de una opinión discrepante, similar a las opiniones que figuran en anexo a los dictámenes relativos a la anfepramona y a la fentermina, respectivamente.
- 67 En las conclusiones científicas que adjunta al referido dictamen, el CEF recuerda fundamentalmente, en los mismos términos que en sus dictámenes sobre la

anfepriamo y la fentermina (véanse los apartados 39 y 55 *supra*), que, según las más recientes directrices, la eficacia terapéutica en el tratamiento de la obesidad presupone una pérdida de peso significativa y duradera, de un año por lo menos.

68 El CEF afirma que existen muy pocos estudios doble ciego controlados con placebo que demuestren que las sustancias de tipo anfetamínico permiten conseguir una pérdida de peso cuando menos durante un corto período y de manera limitada. Según dicho Comité, la administración de dosis más elevadas provoca una reducción ponderal más pronunciada, pero viene acompañada de reacciones adversas significativas. Al cabo de algunas semanas de tratamiento, se desarrolla una tolerancia farmacéutica. Además, la recuperación de peso es rápida tras la interrupción del tratamiento y ningún estudio fiable prueba que un efecto limitado al corto plazo aporte un beneficio clínico en el marco de un programa de tratamiento de la obesidad. Por otra parte, continúa el CEF, debido al riesgo de dependencia asociado a las sustancias examinadas, no ha podido llevarse a cabo ningún estudio para determinar si, más allá del período de tres meses, dichas sustancias producen una reducción ponderal a largo plazo. El CEF llega a la conclusión de que, en el estado actual de los conocimientos científicos y de las «recomendaciones médicas» en materia de tratamiento de la obesidad, las sustancias examinadas carecen de efecto terapéutico cuando se utilizan durante un período máximo de tres meses. El CEF concluye que, como no es admisible la prescripción para un período mayor, no resulta pertinente la utilización a largo plazo de tales sustancias.

69 En lo que atañe a la seguridad, el CEF recuerda las reacciones adversas de las sustancias consideradas, que ya se tuvieron en cuenta en la Decisión de 9 de diciembre de 1996.

70 Por lo que se refiere, más específicamente, al riesgo de HPP, el CEF indica, tal como lo hizo respecto de la anfepriamo (véase el apartado 42 *supra*), que, según

datos publicados posteriormente, no resulta concluyente a este respecto el estudio IPPH, en el que se había basado su dictamen de 17 de julio de 1996 para llegar a la conclusión de que existía tal riesgo. Por lo que se refiere a este riesgo, el CEF afirma lo siguiente: «Habida cuenta de las informaciones procedentes de la notificación espontánea, y al no existir pruebas epidemiológicas más formales, el CEF ha llegado a la conclusión de que en el momento presente no cabe excluir la posibilidad de un mayor riesgo de HPP asociado a los mencionados principios activos».

- 71 Por último, en cuanto al riesgo de valvulopatías cardíacas, el CEF afirma que no se ha comunicado ningún caso en relación con las sustancias examinadas en el dictamen. El CEF hace constar que, en el momento presente, no hay ninguna prueba de que exista una relación entre la administración de dichas sustancias y las valvulopatías cardíacas.
- 72 Al igual que en lo relativo a la anfepramona y a la fentermina, el CEF llega a la conclusión de que las sustancias examinadas presentan una relación riesgos/beneficios desfavorable, debido a su falta de eficacia (véase el apartado 44 *supra*).
- 73 El 9 de marzo de 2000, la Comisión adoptó la Decisión impugnada C(2000) 608.

## Procedimiento

- 74 Mediante demandas presentadas en la Secretaría del Tribunal de Primera Instancia los días 30 de marzo, 3 y 6 de abril y 17, 22 y 25 de mayo de 2000, respectivamente, las demandantes interpusieron los presentes recursos.

- 75 Mediante escritos separados presentados en la Secretaría del Tribunal de Primera Instancia los mismos días que las demandas principales, las demandantes presentaron ocho demandas de suspensión de la ejecución de las tres Decisiones impugnadas.
- 76 Mediante auto de 28 de junio de 2000, Artegodan/Comisión (T-74/00 R, Rec. p. II-2583), el Presidente del Tribunal de Primera Instancia ordenó suspender la ejecución de la Decisión C(2000) 453 en lo que atañe a la parte demandante Artegodan. Contra este auto no se ha interpuesto recurso de casación.
- 77 Mediante auto de 19 de octubre de 2000, Trenker/Comisión (T-141/00 R, Rec. p. II-3313), y mediante otros seis autos de 31 de octubre de 2000, Bruno Farmaceutici y otros/Comisión (T-76/00 R, Rec. p. II-3557), Schuck/Comisión (T-83/00 R II, Rec. p. II-3585), Roussel y Roussel Diamant/Comisión (T-84/00 R, Rec. p. II-3591), Roussel y Roussel Ibérica/Comisión (T-85/00 R, Rec. p. II-3613), Gerot Pharmazeutika/Comisión (T-132/00 R, Rec. p. II-3635) y Cambridge Healthcare Supplies/Comisión (T-137/00 R, Rec. p. II-3653), el Presidente del Tribunal de Primera Instancia ordenó asimismo la suspensión de la ejecución de las tres Decisiones impugnadas en lo que atañe a las partes demandantes. Contra estos siete autos la Comisión ha interpuesto sendos recursos de casación. Mediante autos de 11 de abril de 2001, Comisión/Trenker [C-459/00 P(R), Rec. p. I-2823], Comisión/Cambridge Healthcare Supplies [C-471/00 P(R), Rec. p. I-2865], Comisión/Bruno Farmaceutici y otros [C-474/00 P(R), Rec. p. I-2909], Comisión/Schuck [C-476/00 P(R), Rec. p. I-2995], Comisión/Roussel y Roussel Diamant [C-477/00 P(R), Rec. p. I-3037], Comisión/Roussel y Roussel Ibérica [C-478/00 P(R), Rec. p. I-3079] y Comisión/Gerot Pharmazeutika [C-479/00 P(R), Rec. p. I-3121], el Presidente del Tribunal de Justicia anuló los mencionados autos del Tribunal de Primera Instancia y desestimó las demandas de medidas provisionales.
- 78 En el asunto Artegodan/Comisión (T-74/00 R, antes citado), mediante demanda registrada en la Secretaría del Tribunal de Primera Instancia el 20 de abril de 2001, la Comisión solicitó que, con arreglo al artículo 108 del Reglamento de Procedimiento de dicho Tribunal, se revocara el auto del Presidente del Tribunal de Primera Instancia de 28 de junio de 2000, antes citado. Mediante auto de 5 de septiembre de 2001, el Presidente del Tribunal de Primera Instancia desestimó

dicha demanda. El 13 de noviembre de 2001, la Comisión interpuso recurso de casación contra el referido auto. Mediante auto de 14 de febrero de 2002, el Tribunal de Justicia anuló el auto de 5 de septiembre de 2001 y revocó el auto de 28 de junio de 2000, antes citado, poniendo fin de este modo a la suspensión de la ejecución de la Decisión impugnada [C(2000) 453] en lo que atañe a Artegodan [C-440/01 P (R), Rec. p. I-1489].

- 79 La demandante en el asunto T-141/00 había solicitado, en su demanda, que se acumularan dicho asunto y el asunto T-76/00. Mediante auto de 23 de julio de 2001, el Presidente de la Sala Segunda decidió, después de haber oído a todas las partes, acumular los asuntos T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, a efectos de la fase oral y de la sentencia.
- 80 Mediante resolución de 14 de marzo de 2002, el Tribunal de Primera Instancia atribuyó los asuntos a la Sala Segunda ampliada, de conformidad con el artículo 51, apartado 1, de su Reglamento de Procedimiento.
- 81 Mediante auto de 25 de abril de 2002, el Presidente de la Sala Segunda ampliada decidió, después de haber oído a todas las partes, acumular los asuntos antes mencionados y el asunto T-147/00, a efectos de la fase oral.
- 82 Visto el informe del Juez Ponente, el Tribunal de Primera Instancia (Sala Segunda ampliada) decidió iniciar la fase oral. En el marco de las diligencias de ordenación del procedimiento se requirió a las partes para que respondieran a algunas preguntas escritas del Tribunal de Primera Instancia y presentaran determinados documentos. Las partes cumplieron estos requerimientos.
- 83 En la vista celebrada los días 7 y 8 de mayo de 2002 se oyeron los informes de las partes y sus respuestas a las preguntas del Tribunal de Primera Instancia. En el transcurso de dicha vista, a petición de las partes, también se oyó a los peritos que las asistían.

## Pretensiones de las partes

84 En el asunto T-74/00, la demandante solicita al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 453 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Con carácter subsidiario, anule dicha Decisión en la medida en que su artículo 1, en relación con el anexo 1, obliga a Alemania a retirar la AC del medicamento «Tenuate Retard», que contiene anfepramona, comercializado por la demandante.

— Condene en costas a la demandada.

85 En el asunto T-76/00, las demandantes solicitan al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión de C(2000) 453 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Con carácter subsidiario, anule dicha Decisión en la medida en que su artículo 1, en relación con el anexo I, impone a Bélgica, Dinamarca, Alemania, Reino Unido, Francia, Italia, Luxemburgo, Austria y España la

obligación de retirar las AC de los medicamentos que contienen anfepramona comercializados por la demandante.

— Condene en costas a la Comisión.

86 En el asunto T-141/00, la demandante solicita al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 453 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Condene en costas a la demandada.

87 En el asunto T-83/00, la demandante solicita al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 608 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Con carácter subsidiario, anule dicha Decisión en la medida en que, mediante su artículo 1 en relación con el anexo I, se impone a Alemania la obligación de retirar las AC del medicamento que contiene norpseudoefedrina comercializado por la demandante.

— Condene en costas a la demandada.

88 En el asunto T-84/00, las demandantes solicitan al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 608 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Con carácter subsidiario, anule dicha Decisión en la medida en que, mediante su artículo 1 en relación con el anexo I, se impone a Francia y a Portugal la obligación de retirar las AC de los medicamentos que contienen clobenzorex comercializados por las demandantes.

— Condene en costas a la demandada.

89 En el asunto T-85/00, las demandantes solicitan al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 608 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Con carácter subsidiario, anule dicha Decisión en la medida en que, mediante su artículo 1 en relación con el anexo I, se impone a Portugal y a España la obligación de retirar las AC de los medicamentos que contienen fenproporex comercializados por las demandantes.

— Condene en costas a la demandada.

90 En el asunto T-132/00, la demandante solicita al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 452 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Con carácter subsidiario, anule dicha Decisión de la Comisión en la medida en que, mediante su artículo 1 en relación con el anexo I, se impone a Austria la obligación de retirar las AC del medicamento «Adipex Retard-Kapseln», que contiene fentermina, comercializado por la demandante.

— Condene en costas a la demandada.

91 En el asunto T-137/00, la demandante solicita al Tribunal de Primera Instancia que:

— Anule la Decisión C(2000) 452 de la Comisión, de 9 de marzo de 2000.

— Condene en costas a la demandada.

92 En los ocho asuntos acumulados, la demandada solicita al Tribunal de Primera Instancia que:

— Desestime los recursos.

— Condene en costas a las demandantes.

## Fundamentos de Derecho

93 Para fundamentar sus recursos de anulación, las demandantes invocan una serie de motivos que procede calificar y reagrupar de la siguiente manera: en primer lugar, la incompetencia de la Comisión y, en segundo lugar, la infracción de los artículos 11 y 21 de la Directiva 65/65 y del artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 y la violación de los principios de irretroactividad, seguridad jurídica y proporcionalidad, así como la existencia de vicio sustancial de forma, error manifiesto de apreciación y desviación de poder. Por otro lado, las demandantes invocan, en tercer lugar, la supuesta modificación del objeto de los procedimientos de arbitraje iniciados a petición de Bélgica; en cuarto lugar, el incumplimiento de los plazos que establecen los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319; en quinto lugar, la violación del derecho de las empresas afectadas a ser oídas; en sexto lugar, la infracción de algunas disposiciones de la Directiva 75/318, y, en séptimo lugar, el incumplimiento de la obligación de motivación.

*1. Sobre el motivo basado en la incompetencia de la Comisión para adoptar las Decisiones impugnadas*

*Motivos y alegaciones de las partes*

- 94 La totalidad de las demandantes sostienen que la Comisión no era competente para adoptar las Decisiones impugnadas. Alegan que las AC de los medicamentos considerados son puramente nacionales, de manera que el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 no proporciona una base jurídica válida para que la Comisión adopte tales Decisiones. En efecto, concluyen las demandantes, dicho artículo únicamente permite que un Estado miembro inicie el procedimiento decisorio comunitario previsto en los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319 en lo que atañe a las autorizaciones concedidas con arreglo a las disposiciones del capítulo III de la mencionada Directiva.
- 95 A este respecto, las demandantes subrayan que coexisten en la Comunidad tres procedimientos de AC de los medicamentos: el procedimiento de autorización por las autoridades nacionales competentes, previsto en el artículo 3, apartado 1, de la Directiva 65/65; el procedimiento comunitario descentralizado, regulado en el capítulo III de la Directiva 75/319, y, por último, el procedimiento comunitario centralizado que establece el Reglamento n° 2309/93.
- 96 Según las demandantes, en el caso de autos, contrariamente a la tesis de la Comisión, la circunstancia de que las AC nacionales en cuestión hayan sido completadas por la Decisión de 9 de diciembre de 1996, a resultas de un procedimiento basado en el artículo 12 de la Directiva 75/319, no permite considerar que hayan sido concedidas con arreglo a las disposiciones del capítulo III de dicha Directiva ni que, en virtud de ese hecho, esté incluidas en el ámbito de aplicación del artículo 15 *bis*.

- 97 En la Decisión de 9 de diciembre de 1996, añaden las demandantes, la Comisión se limitó a modificar algunos de los datos contenidos en el resumen de las características del producto. Aun suponiendo que aquella Decisión hubiera armonizado parcialmente las AC de los medicamentos de que se trata, no cabe asimilar tal armonización a la concesión de una AC según las disposiciones del capítulo III de la Directiva 75/319.
- 98 Las demandantes en los asuntos T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00 y T-132/00 y T-141/00 alegan que el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 enuncia claramente que el procedimiento de arbitraje comunitario que prevé se aplica únicamente en lo relativo a las AC concedidas con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo contemplado en el artículo 9 de dicha Directiva. Dentro del sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, la finalidad del artículo 15 *bis* es garantizar que se mantenga la armonización realizada con ocasión de la expedición de una AC a través del reconocimiento mutuo, cuando un Estado miembro considere que, por razones de protección de la salud pública, resulta necesaria la modificación ulterior o la retirada de dicha AC. En tal sistema, concluyen las referidas demandantes, las AC que no hayan sido objeto de reconocimiento mutuo son puramente nacionales, de manera que en ningún caso pueden ser objeto de un procedimiento de arbitraje comunitario en virtud de dicho artículo.
- 99 La demandante en el asunto T-74/00 opina que el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 se refiere a las AC concedidas a través del reconocimiento mutuo, de conformidad con el artículo 9 de dicha Directiva, o según los procedimientos previstos en los artículos 10 y 11, respectivamente, de dicha Directiva. En cambio, el procedimiento de consulta al CEF que establece el artículo 12 de esa misma Directiva no puede dar lugar a una «autorización concedida según las disposiciones del [capítulo III]».
- 100 La demandante en el asunto T-137/00 estima, por su parte, que los artículos 15 y 15 *bis* de la Directiva 75/319 establecen procedimientos obligatorios de arbitraje en los casos en que la AC se haya concedido a través del reconocimiento mutuo o como resultado de la intervención del CEF con arreglo a los artículos 10, 11 y 12 de esa misma Directiva. Alega que, mediante la intervención del CEF, «la

concesión de la autorización ha alcanzado ya cierto grado de armonización». Resulta lógico, pues, que la AC sólo pueda ser modificada, suspendida o retirada mediante una decisión uniforme dentro de la Comunidad. En cambio, los Estados miembros siguen siendo competentes para modificar, suspender o retirar una AC concedida al término de un procedimiento puramente nacional, aunque dicha autorización ya haya sido objeto de una modificación tras un dictamen del CEF con arreglo al artículo 12 de la Directiva 75/319. En este marco, concluye la referida demandante, los Estados miembros disponen de la facultad de acudir al CEF, con arreglo a los artículos 11 y 12 de dicha Directiva, con vistas a obtener un dictamen consultivo.

- 101 Para fundamentar sus respectivas tesis, las demandantes en los asuntos T-74/00 y T-137/00 alegan que el artículo 12 de la Directiva 75/319 no permite llevar a cabo una armonización, siquiera sea parcial, de las autorizaciones nacionales de comercialización. En efecto, dicho artículo no habilita a la Comisión para adoptar una decisión vinculante. Al igual que los artículos 10 y 11 de dicha Directiva, se limita a prever, de manera expresa, la consulta al CEF con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 13 de aquélla. Por consiguiente, concluyen, la Decisión de 9 de diciembre de 1996 es contraria a Derecho y no puede constituir el fundamento de la competencia de la Comisión con arreglo al artículo 15 *bis* de dicha Directiva.
- 102 En respuesta a una pregunta del Tribunal de Primera Instancia formulada en la vista, todas las demandantes recordaron que los artículos 15 y 15 *bis* de la Directiva 75/319 prevén expresamente la aplicación de los procedimientos regulados en los artículos 13 y 14 de dicha Directiva. En este contexto, el hecho de que los artículos 10, 11 y 12 de la Directiva 75/319 no contengan remisión alguna al procedimiento decisorio regulado en el artículo 14 no constituye, según las demandantes, una laguna en la redacción, como corrobora la redacción idéntica de los correspondientes artículos del Código de los medicamentos.
- 103 Además, en el asunto T-74/00, la demandante añade que, habida cuenta especialmente del objeto y de la finalidad del artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319, el procedimiento que dicho artículo prevé no es aplicable «por analogía» al supuesto de AC nacionales modificadas parcialmente con arreglo al artículo 12 de la citada Directiva. En efecto, en el marco del procedimiento de reconoci-

miento mutuo previsto en el artículo 9 de dicha Directiva, la totalidad de los datos y documentos contemplados en los artículos 4, 4 *bis* y 4 *ter* de la Directiva 65/65 —que habían sido comunicados a la autoridad competente de un Estado miembro a fin de obtener una autorización nacional de comercialización— se transmite, en virtud del artículo 9, apartado 1, de la Directiva 75/319, a las autoridades competentes de los Estados miembros que conozcan de solicitudes dirigidas a obtener el reconocimiento de la autorización nacional inicial. Es este «examen concordante» de esa amplia documentación por parte de los Estados miembros lo que justifica, según la demandante, el procedimiento de arbitraje previsto en el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319. Ahora bien, tal justificación no existe en el caso de una autorización puramente nacional, modificada con arreglo al artículo 12 de dicha Directiva.

104 La Comisión rechaza esta argumentación. A su juicio, del tenor literal del artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319, que alude expresamente a las autorizaciones concedidas según lo dispuesto en el capítulo III —capítulo que contiene los artículos 8 a 15 *ter*—, resulta que el mencionado artículo no se refiere únicamente a las AC concedidas según el procedimiento de reconocimiento mutuo previsto en el artículo 9 de esa misma Directiva, sino que abarca también las AC armonizadas con arreglo al artículo 12 de la Directiva.

105 Además, según la Comisión, la interpretación teleológica del artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 confirma que una AC armonizada en virtud del artículo 12 de dicha Directiva está incluida en el ámbito de aplicación del mencionado artículo 15 *bis*. En efecto, al igual que los artículos 15 y 15 *ter* de la misma Directiva, el artículo 15 *bis* tiene por objeto excluir que medidas nacionales unilaterales pongan en entredicho una evaluación uniforme de determinados medicamentos o grupos de medicamentos, en aras de garantizar la protección de la salud pública y de salvaguardar el mercado único.

106 En particular, añade la Comisión, la finalidad del artículo 15 *bis* se opone a una interpretación restrictiva que excluya las armonizaciones parciales del ámbito de aplicación de dicho artículo. A este respecto, la Comisión recuerda que, en el apartado 7 de su Comunicación 98/C 229/03, de 22 de julio de 1998, sobre los procedimientos comunitarios de AC de medicamentos (DO C 229, p. 4), precisó que «el principio de mantenimiento de la armonización no se limita [...] a los

productos que hayan sido objeto de reconocimiento mutuo. [...] También abarca todos los demás casos en que se haya producido una armonización total o parcial del resumen de las características de un producto mediante la aplicación de un procedimiento comunitario».

- 107 En el caso de autos, prosigue la Comisión, la Decisión de 9 de diciembre de 1996, basada en el artículo 12 de la Directiva 75/319, armonizó parcialmente a escala europea las AC nacionales de los medicamentos que contienen las sustancias contempladas en las Decisiones impugnadas, imponiendo a los Estados miembros la obligación de modificar sustancialmente el resumen de las características del producto correspondiente a dichos medicamentos. En efecto, el resumen de las características del producto, mencionado en el artículo 4 *bis* de la Directiva 65/65, constituye el verdadero objeto de la AC de un medicamento. En particular, las informaciones clínicas que, a tenor del artículo 4 *bis*, apartado 5, de la citada Directiva, deben recogerse en dicho resumen constituyen el medio más directo de garantizar la salvaguardia de la salud pública, de conformidad con la finalidad esencial de la Directiva 65/65 (primer considerando). De este modo, concluye la Comisión, la Decisión de 9 de diciembre de 1996 modificó de una manera sustancial y «radical» las autorizaciones relativas a los medicamentos sobre los que versa el caso de autos.
- 108 A este respecto, la Comisión rechaza el argumento de las demandantes según el cual su Decisión de 9 de diciembre de 1996 no armonizó las AC de los medicamentos de que se trata, debido a que el artículo 12 de la Directiva 75/319 no prevé la aplicación del procedimiento decisorio regulado en el artículo 14 de la citada Directiva. La Comisión alega que los artículos 13 y 14 de esta última establecen un procedimiento único, en la medida en que el artículo 14, apartado 1, prevé que la Comisión ha de preparar un proyecto de decisión, una vez recibido el dictamen del CEF que se le haya transmitido con arreglo al artículo 13, apartado 5.
- 109 En respuesta a una pregunta formulada por el Tribunal de Primera Instancia, la Comisión añadió en la vista que el conjunto de las disposiciones del capítulo III de la Directiva 75/319 debe interpretarse a la luz de la finalidad que define el artículo 8 de dicha Directiva, cuyo objeto es facilitar la adopción, por parte de los Estados miembros, de decisiones comunes sobre la autorización de medicamen-

tos. La persecución de tal objetivo se concreta mediante la aplicación automática del procedimiento decisorio previsto en el artículo 14 de dicha Directiva, tras la consulta al CEF de conformidad con su artículo 13. Este objetivo viene corroborado tanto por el cuarto considerando de la Directiva 93/39, en el cual se afirma en lo sustancial que, en caso de discrepancias entre los Estados miembros en el procedimiento de reconocimiento mutuo, debe instarse la intervención del CEF para alcanzar una decisión única, como por el artículo 7 *bis* de la Directiva 65/65, el cual dispone que, si un Estado miembro considera que la AC de un medicamento concedida por otro Estado miembro puede constituir un riesgo para la salud pública, debe aplicar «los procedimientos contemplados en los artículos 10 a 14 de la Directiva 75/319/CEE». El carácter indisoluble de los procedimientos previstos en los artículos 13 y 14 —así confirmado por el artículo 7 *bis* de la Directiva 65/65 y por el cuarto considerando de la Directiva 93/39 en el ámbito del artículo 10 de la Directiva 75/319— resulta asimismo válido en el ámbito del artículo 12 de esta última Directiva, porque dicho artículo se refiere a «los casos particulares que revisten interés comunitario». Por consiguiente, concluye la Comisión, en el caso de autos la Decisión de 9 de diciembre de 1996 fue adoptada válidamente.

- 110 En cualquier caso, añade la Comisión, la referida Decisión no fue impugnada por las demandantes dentro de plazo y, por consiguiente, ya no cabe cuestionar su regularidad. Así pues, la armonización de las AC nacionales realizada en 1996 debe mantenerse con independencia de la cuestión relativa a la interpretación del artículo 12 de la Directiva 75/319, cuestión que en el caso de autos ha quedado privada de pertinencia. En tales circunstancias, según las respuestas de la Comisión a las preguntas del Tribunal de Primera Instancia en la vista, la retirada de las referidas autorizaciones era en todo caso competencia de aquella institución, con arreglo al artículo 15 *bis* de la citada Directiva.
- 111 Por último, la Comisión alega que la tesis de las demandantes conduciría a una situación en la que, a pesar de existir una decisión de armonización comunitaria basada en el artículo 12 de la Directiva 75/319, podría ocurrir que determinados medicamentos continuaran estando autorizados en algunos Estados miembros y fueran objeto de una decisión de retirada de la AC en otros, lo que resultaría incompatible con un mercado único. Además, la referida tesis no tiene en cuenta el hecho de que, en cualquier caso, los Estados miembros participan en el procedimiento que establece el artículo 15 *bis*, apartado 1, de la Directiva 75/319, en la medida en que están representados en el seno del Comité permanente de medicamentos de uso humano.

*Apreciación del Tribunal de Primera Instancia*

- 112 Debe precisarse, con carácter liminar, el régimen jurídico aplicable a las AC de los medicamentos a que se refieren las Decisiones impugnadas, a la luz de los principios del Derecho transitorio, para determinar posteriormente el alcance jurídico de la controversia relativa a la incidencia de la Decisión de 9 de diciembre de 1996, antes de analizar las disposiciones pertinentes del capítulo III de la Directiva 75/319, a fin de determinar si la retirada de las autorizaciones en cuestión era competencia de la Comisión.

Régimen jurídico de las AC de los medicamentos a que se refieren las Decisiones impugnadas a la luz de los principios del Derecho transitorio

- 113 Existe acuerdo entre las partes en que las AC de los medicamentos a que se refieren las Decisiones impugnadas fueron otorgadas y, en su caso, renovadas de conformidad con los procedimientos nacionales respectivos aplicables en los diversos Estados miembros afectados, y no con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo, junto con procedimientos de arbitraje, previsto en el capítulo III de la Directiva 75/319.
- 114 Así pues, dejando de lado la Decisión de 9 de diciembre de 1996, las referidas autorizaciones revestían carácter puramente nacional. Por consiguiente, prescindiendo de aquella Decisión, la suspensión, modificación o retirada de las AC era, en el momento de la adopción de las Decisiones impugnadas, competencia exclusiva de los Estados miembros afectados, competencia que, en principio, reviste carácter residual después de que la Directiva 93/39 hubo establecido el procedimiento de reconocimiento mutuo.
- 115 En efecto, es preciso recordar que, con posterioridad al 1 de enero de 1998, en la Comunidad coexisten únicamente dos procedimientos autónomos y distintos de autorización y de inspección de los medicamentos: por un lado, el procedimiento comunitario centralizado establecido por el Reglamento n° 2309/93 y aplicable a partir del 1 de enero de 1995 y, por otro lado, el «procedimiento comunitario descentralizado», según la formulación que utiliza el séptimo considerando del

Reglamento nº 2309/93. Este último procedimiento, aplicable también a partir del 1 de enero de 1995, fue establecido, en el capítulo III de la Directiva 75/319, en forma de un reconocimiento mutuo de la AC nacional inicial del medicamento considerado —expedida por el Estado miembro de referencia de conformidad con los criterios comunes de calidad, seguridad y eficacia enunciados en la Directiva 65/65—, acompañado de procedimientos de arbitraje comunitarios, aplicables en caso de fracaso del procedimiento de reconocimiento mutuo y en lo que atañe a la gestión de las AC a las que se aplica dicho régimen.

- 116 En este contexto, al delimitar el ámbito de aplicación del procedimiento de reconocimiento mutuo, el artículo 9 de la Directiva 75/319, así como los artículos 7 y 7 *bis* de la Directiva 65/65, permiten definir *a contrario* el ámbito, en principio residual, de la competencia exclusiva de los Estados miembros. A partir del 1 de enero de 1995, esta competencia exclusiva se circunscribe, por un lado, a la concesión y gestión de las AC de medicamentos comercializados únicamente en un solo Estado miembro y, por otro lado, a la gestión de las autorizaciones puramente nacionales concedidas con anterioridad a aquella fecha o durante el período transitorio comprendido entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1997. En efecto, las disposiciones pertinentes del capítulo III de la Directiva 75/319 prevén expresamente la aplicación de un procedimiento comunitario únicamente para la gestión de las autorizaciones concedidas según lo dispuesto en el propio capítulo. Por otra parte, del artículo 4 de la Directiva 93/39, en relación con el artículo 7 *bis* de la Directiva 65/65, se desprende que, durante el período transitorio, los Estados miembros eran competentes para conceder AC de medicamentos ya comercializados en uno o varios Estados miembros distintos, cuando el solicitante optaba por el procedimiento nacional de AC, en lugar de por el procedimiento de reconocimiento mutuo.
- 117 El presente litigio se inscribe en el marco del sistema que acaba de describirse, aplicable a partir del 1 de enero de 1995. En efecto, según los principios del Derecho transitorio, este nuevo sistema estaba destinado a aplicarse inmediatamente en lo relativo a los futuros efectos y a la gestión *ex nunc* de las AC concedidas con anterioridad (en este sentido, véase la sentencia del Tribunal de Justicia de 4 de julio de 1973, Westzucker, 1/73, Rec. p. 723, apartado 5). Así pues, en el presente asunto, las autorizaciones nacionales de que se trata quedaron inmediatamente sujetas a las disposiciones pertinentes de la Directiva 75/319, en su versión modificada por la Directiva 93/39.

- 118 En el caso de autos, por consiguiente, procede apreciar a la luz de esta normativa la incidencia de la Decisión de 9 de diciembre de 1996 sobre la calificación de las referidas autorizaciones y, correlativamente, la competencia de la Comisión para adoptar las Decisiones impugnadas.

Alcance jurídico de la controversia relativa a la incidencia de la Decisión de 9 de diciembre de 1996

- 119 Incumbe al Tribunal de Primera Instancia determinar si, tras su modificación de conformidad con la Decisión de 9 de diciembre de 1996, las AC de los medicamentos a que se refieren las Decisiones impugnadas estaban incluidas en el ámbito de aplicación del artículo 15 *bis*, apartado 1, de la Directiva 75/319.

- 120 A este respecto, es preciso hacer constar de entrada que la Comisión alega acertadamente que la referida modificación versaba sobre un elemento esencial de las mencionadas autorizaciones (véase el apartado 107 *supra*). De este modo, dichas autorizaciones fueron objeto en la práctica de una armonización parcial, con independencia de la cuestión de si tal armonización resultaba de una decisión vinculante adoptada válidamente por la Comisión.

- 121 El artículo 15 *bis*, apartado 1, de la Directiva 75/319 se refiere a las AC «concedida[s] según lo dispuesto en el [...] capítulo [III]» de dicha Directiva. La citada disposición prevé, en lo sustancial, que la modificación, suspensión o retirada de tales autorizaciones por iniciativa de un Estado miembro, con vistas a garantizar la protección de la salud pública, son competencia exclusiva de la Comisión, que decide previo dictamen emitido por el CEF con arreglo a los procedimientos regulados en los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319. En cambio, la modificación, suspensión y retirada de las AC que no estén incluidas en el ámbito de aplicación del artículo 15 *bis* siguen siendo, en principio, competencia exclusiva de los Estados miembros.

- 122 En el caso de autos, las demandantes sostienen, en lo fundamental, que las autorizaciones nacionales, armonizadas en el marco de un procedimiento basado en el artículo 12 de la Directiva 75/319, continúan siendo competencia exclusiva de los Estados miembros.
- 123 Por su parte, la demandada se basa especialmente en su Comunicación de 22 de julio de 1998 para afirmar que la gestión de dichas autorizaciones corresponde a un procedimiento de arbitraje comunitario.
- 124 Ahora bien, dicha Comunicación no puede constituir una interpretación auténtica de las disposiciones pertinentes. Su objeto únicamente puede ser dar a conocer la interpretación que la Comisión hace de la normativa relativa a los procedimientos comunitarios de AC de medicamentos. Aunque la Comisión está facultada para aportar precisiones en tal Comunicación o incluso para completar determinadas disposiciones de la normativa aplicable con vistas a garantizar su eficacia, dicha Comunicación no puede tener como efecto modificar las normas imperativas contenidas en la mencionada regulación (véanse, en este sentido, las sentencias del Tribunal de Justicia de 16 de junio de 1994, Peugeot/Comisión, C-332/93 P, Rec. p. I-2727, apartados 12 y 15, y del Tribunal de Primera Instancia de 22 de abril de 1993, Peugeot/Comisión, T-9/92, Rec. p. II-493, apartados 44 y 46). En particular, no puede consagrar la aplicación de un procedimiento de arbitraje comunitario que no esté previsto en la normativa aplicable.
- 125 En el caso presente, el tenor literal de los artículos 12 y 15 *bis* de la Directiva 75/319 no aporta ninguna indicación precisa. Por consiguiente, es necesario verificar si, en el sistema del capítulo III de dicha Directiva y a la luz de los objetivos que ésta persigue, el artículo 15 *bis*, apartado 1, en relación con el artículo 12, puede interpretarse en el sentido de que se refiere también a las AC nacionales armonizadas en el marco del artículo 12.
- 126 Con dicho fin, teniendo en cuenta los hechos y la argumentación de las partes, es preciso determinar, en primer lugar, si el artículo 12 establece —tal como sostiene

la Comisión— un procedimiento de arbitraje que suponga transferir a la Comunidad una competencia de los Estados miembros afectados. En efecto, en el sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, la modificación, retirada y suspensión de AC armonizadas en el marco de un procedimiento de arbitraje han de regirse necesariamente por el artículo 15 *bis* de dicha Directiva. A este respecto, en la medida en que el procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en el capítulo III de la Directiva 75/319 persigue la adopción de decisiones comunes, no resulta necesario, para calificar tales autorizaciones a la luz de los requisitos de aplicación del artículo 15 *bis*, apartado 1, de dicha Directiva, distinguir según que la armonización haya sido realizada con motivo de la concesión de las autorizaciones iniciales o en un momento posterior, con ocasión de la modificación sustancial de éstas.

- 127 En cambio, en el supuesto de que el artículo 12 deba interpretarse en el sentido de que establece un mero procedimiento consultivo, la Decisión de 9 de diciembre de 1996 queda privada de base jurídica. Aunque esta Decisión es definitiva, por no haber sido recurrida dentro de plazo, no por ello puede tener el efecto de modificar la distribución de competencias entre los Estados miembros y la Comunidad, tal como se desprende de la normativa pertinente en materia de retirada de las AC. En tal supuesto, procede verificar, en segundo lugar, si las AC nacionales de medicamentos, armonizadas voluntariamente por los Estados miembros previo dictamen del CEF con arreglo al artículo 12 de la Directiva 75/319, pueden ser asimiladas a las AC «concedidas según lo dispuesto [en el capítulo III]» de dicha Directiva.

Autoridad competente para resolver, previo dictamen del CEF, sobre la base del artículo 12 de la Directiva 75/319

- 128 Procede determinar si la consulta al CEF con arreglo al artículo 12 de la Directiva 75/319 (artículo 13 del Código) tiene el efecto de atribuir a la Comisión competencia para resolver según el procedimiento decisorio previsto en el artículo 14 de dicha Directiva, a pesar de que el artículo 12 se limita a prever expresamente la aplicación del procedimiento consultivo regulado en el artículo 13. Con dicho fin, es preciso interpretar el artículo 12 de la Directiva

75/319 dentro del sistema de su capítulo III, después de haber analizado las principales disposiciones relativas al procedimiento de reconocimiento mutuo. En efecto, habida cuenta de la imprecisión y de la consiguiente falta de transparencia de algunas disposiciones del capítulo III de la Directiva 75/319, para la interpretación sistemática del artículo 12 de ésta resulta indispensable el examen detallado de las disposiciones relativas al procedimiento de reconocimiento mutuo, aunque no sean aplicables en el caso de autos.

- 129 En primer lugar, procede recordar que, en el procedimiento de reconocimiento mutuo que establece el artículo 9, apartado 4, de la Directiva 75/319 (artículo 28, apartado 4, del Código), los Estados miembros afectados aceptan en principio la AC inicial concedida por el Estado miembro de referencia dentro de los noventa días siguientes a la recepción de la solicitud y del informe de evaluación elaborado por dicho Estado, excepto en el «supuesto excepcional» previsto en el artículo 10, apartado 1, de dicha Directiva (artículo 29, apartado 1, del Código), en el que un Estado miembro se abstiene de aceptar la autorización inicial.
- 130 En tal supuesto, el artículo 10, apartado 2, de esa misma Directiva (artículo 29, apartado 2, del Código) prevé la aplicación de un procedimiento en dos fases. En un primer momento, «todos los Estados miembros interesados procurarán llegar a un acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse con respecto a la solicitud». En un segundo momento, y si en el plazo mencionado en el apartado anterior no hubieren llegado a un acuerdo, someterán el asunto al CEF «para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 13». Este procedimiento reviste carácter meramente consultivo.
- 131 De lo anterior resulta que, mientras los artículos 15 y 15 *bis* de la Directiva 75/319 prevén de un modo explícito la aplicación de los procedimientos regulados en los artículos 13 y 14 de dicha Directiva, el artículo 10, apartado 2, no establece expresamente un procedimiento de arbitraje comunitario en el supuesto de que fracase la fase de concertación entre los Estados miembros. Procede, pues, interrogarse sobre el alcance jurídico que ha de atribuirse a esta inexistencia de remisión expresa al procedimiento decisorio previsto en el artículo 14, en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo.

132 A este respecto, es preciso hacer constar que la finalidad del procedimiento de reconocimiento mutuo se opone a una interpretación literal del artículo 10, apartado 2, de la Directiva 75/319 que excluya la aplicación del procedimiento previsto por el artículo 14. En efecto, en el considerando 12 del Código, que reproduce en lo sustancial el cuarto considerando de la Directiva 93/39, que establece el procedimiento de reconocimiento mutuo, se afirma lo siguiente: «[...] las autorizaciones de comercialización otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento puede presentar un riesgo para la salud pública. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento, debe llevarse a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión, que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión debe adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros». Por otro lado, el octavo considerando del Reglamento n° 2309/93 confirma que la Directiva 93/39 previó que, en caso de que surja tal desacuerdo entre los Estados miembros, «el problema debe resolverse mediante una decisión comunitaria vinculante, previa evaluación científica del problema [por el CEF]».

133 Así pues, el artículo 10, apartado 2, de la Directiva 75/319 debe interpretarse en relación con el considerando 12 del Código, en el sentido de que, si los Estados miembros no superan sus divergencias dentro del plazo señalado, deben iniciar un procedimiento de arbitraje, acudiendo al CEF para la aplicación de los procedimientos previstos en los artículos 13 y 14 de dicha Directiva. En este contexto, la estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros a que alude el considerando 12 del Código se concreta en la aplicación del procedimiento de reglamentación, en cuya tramitación asiste a la Comisión el Comité permanente de medicamentos de uso humano, compuesto por representantes de los Estados miembros y presidido por un representante de la Comisión, de conformidad con el artículo 2 *ter* de la Directiva 75/318.

134 Esta interpretación resulta coherente con el tenor literal de los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319. En efecto, tal como observa la Comisión, el artículo 13, apartado 5, prevé que, al final del período consultivo, el dictamen del CEF se

transmita no sólo a los Estados miembros y a los titulares de AC afectados, sino también a la Comisión. Además, mientras el artículo 13 precisa, en su apartado 1, que el CEF delibera y emite un dictamen «cuando se recurra al procedimiento descrito en este artículo», el artículo 14 se limita a enunciar que, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen, la Comisión ha de preparar un proyecto de decisión, y a remitirse al procedimiento de reglamentación a efectos de la adopción de la decisión final. De lo anterior se deduce que los procedimientos previstos en los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319 tienden, en principio, a imbricarse de un modo automático con vistas a la adopción de una decisión comunitaria. En este contexto, la interpretación teleológica y sistemática del artículo 10, apartado 2, de dicha Directiva permite colmar una laguna en la redacción de dicho artículo 10, derivada de la inexistencia de remisión expresa al procedimiento previsto en el artículo 14.

135 Por lo demás, tan sólo esta interpretación confiere eficacia a las disposiciones relativas al procedimiento de reconocimiento mutuo. En particular, en el desarrollo del procedimiento en dos fases que establece el artículo 10, apartado 2, de la Directiva 75/319, la segunda fase, iniciada precisamente en caso de que fracase la concertación entre los Estados miembros en la primera fase, podría quedar privada de eficacia si tuviera carácter meramente consultivo. Además, si se admitiera este carácter consultivo, siendo así que la normativa anterior ya preveía en algunos casos la consulta preceptiva al CEF, el establecimiento por la Directiva 93/39 de una primera fase de concertación, previa a la consulta al CEF, no haría sino retrasar la intervención de dicho Comité. Por consiguiente, ante la perspectiva de la armonización progresiva de las normativas en materia de medicamentos, el establecimiento de un procedimiento en dos fases sólo se justifica, lógicamente, si la segunda fase consiste en un arbitraje que vincule a los Estados miembros.

136 En este contexto, incumbe al Tribunal de Primera Instancia determinar, en segundo lugar, si, lo mismo que sucede con el artículo 10, apartado 2, el artículo 12 de la Directiva 75/319 puede interpretarse, dentro del sistema del capítulo III de dicha Directiva y a la luz de los objetivos perseguidos, en el sentido de que prevé implícitamente la aplicación del procedimiento regulado en el artículo 14.

137 El artículo 12, antes citado (apartado 10), resultó sensiblemente modificado por la Directiva 93/39. En su versión anterior (tal como había sido modificada por la Directiva 83/570), disponía lo siguiente:

«Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán, en casos concretos que presenten un interés comunitario, someter el asunto al [CEF] antes de decidir sobre la concesión, la suspensión o la retirada de una [AC].»

138 Sin embargo, las modificaciones que la Directiva 93/39 introdujo en el artículo 12 no autorizan a considerar que dicho artículo, modificado de este modo, establezca un procedimiento de arbitraje. Tales modificaciones consistieron exclusivamente, por un lado, en hacer extensible a la Comisión y a los solicitantes o titulares de AC la iniciativa de formular consultas al CEF, iniciativa anteriormente circunscrita a los Estados miembros. Correlativamente, del tenor literal del artículo 12 no resulta más explícitamente que la competencia para adoptar la decisión final corresponda a las autoridades de los Estados miembros interesados, lo que puede explicarse por razones de redacción, habida cuenta de la ampliación de las posibilidades de consultar al CEF. Por otro lado, se hizo hincapié en el hecho de que la consulta al CEF puede llevarse a cabo, en particular, con vistas a tener en cuenta información recabada en el marco de la farmacovigilancia. Además, ahora resulta posible formular consultas no sólo antes de cualquier decisión sobre la concesión, suspensión o retirada de una AC, sino también antes de toda modificación de los términos de una autorización.

139 En tales circunstancias, la Comisión sólo es competente para adoptar decisiones relativas a AC nacionales, previa consulta al CEF con arreglo al artículo 12 de la Directiva 75/319, si tal competencia se desprende claramente de la finalidad de dicha disposición o se deduce explícitamente del sistema instaurado por el capítulo III de la citada Directiva.

140 Ahora bien, a diferencia del artículo 10, apartado 2, de la Directiva 75/319, que se remite al procedimiento de reconocimiento mutuo y debe ser interpretado, por

ello, de conformidad con la finalidad de dicho procedimiento, tal como se define de manera específica en el considerando 12 del Código, el artículo 12 de la Directiva 75/319, al igual que su artículo 11, no forma parte de las disposiciones que regulan el procedimiento de reconocimiento mutuo. En efecto, este procedimiento está regulado específicamente en los artículos 9 y 10 en lo relativo a la concesión de las AC y en los artículos 15 y 15 *bis* en lo que atañe a su gestión.

- 141 Por otra parte, contrariamente a las alegaciones de la Comisión, el artículo 8 de la Directiva 75/319 no permite interpretar el artículo 12 de ésta en el sentido de que establece un procedimiento de arbitraje comunitario o de que el dictamen emitido por el CEF y comunicado, entre otros, a los Estados miembros vincula a estos últimos. En efecto, el artículo 8 se limita a afirmar que el CEF se creó para facilitar la adopción, por parte de los Estados miembros, de decisiones comunes sobre la AC de medicamentos. La versión de dicho artículo en lengua francesa —la cual, al mencionar la adopción por los Estados miembros «d'une attitude commune», reproduce la redacción anterior a la modificación de dicho artículo por la Directiva 93/39 y difiere en este punto de las restantes versiones lingüísticas— contiene un error de redacción a este respecto.
- 142 Por todas estas razones, dentro del sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, el artículo 12 de ésta, que no contiene ninguna definición expresa de su ámbito de aplicación, está destinado a aplicarse en el sector residual de la competencia exclusiva de los Estados miembros o con motivo de la concesión de la primera AC de un medicamento por el Estado miembro de referencia (véanse los apartados 115 y 116 *supra*). En este contexto, es lógico que el referido artículo se limite a prever la posibilidad de consultar al CEF con arreglo al artículo 13. En efecto, a los Estados miembros, que tienen meramente la facultad de consultar al CEF, no se les puede privar implícitamente de su competencia si hacen uso de dicha facultad o si la Comisión, el solicitante o el titular de una AC acuden al CEF con arreglo al artículo 12.
- 143 A este respecto, contrariamente a las alegaciones de la demandada, el concepto de «interés comunitario», que determina el ámbito de aplicación del artículo 12 de

la Directiva 75/319 y justificaba ya la consulta al CEF con arreglo a dicho artículo incluso antes de que la Directiva 93/39 hubiera establecido procedimientos de arbitraje comunitarios, no puede legitimar tal transferencia de competencia, si no existen disposiciones explícitas en ese sentido.

- 144 Por otro lado, el tenor literal de los artículos 13, apartado 5, y 14, apartado 1, de la Directiva 75/319, que confirma que el procedimiento consultivo y el procedimiento decisorio comunitario tienden, en principio, a imbricarse (véase el apartado 134 *supra*), no autoriza por sí solo a interpretar el artículo 12 en el sentido de que dicho artículo establece un procedimiento de arbitraje comunitario. En efecto, las mencionadas disposiciones de los artículos 13 y 14, invocadas por la demandada, tienen carácter meramente procedimental. Por consiguiente, puesto que ninguna de estas disposiciones prevé expresamente una transferencia de competencia a la Comunidad, no facilitan ninguna indicación sobre la interpretación del artículo 12 de la Directiva 75/319. Dentro del sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, la relación automática entre el procedimiento consultivo y el procedimiento decisorio, que se concreta en los artículos 13, apartado 5, y 14, apartado 1, de dicha Directiva, se refiere de manera específica al procedimiento de reconocimiento mutuo, que constituye precisamente el objeto del referido capítulo, el cual se reproduce, por lo demás, en el capítulo 4 del título III del Código bajo el epígrafe «Reconocimiento mutuo de las autorizaciones».
- 145 Además, la circunstancia de que el artículo 15 *bis*, apartado 2, de la Directiva 75/319 autorice con carácter excepcional, «sin perjuicio de las disposiciones del artículo 12», al Estado miembro a suspender una AC hasta que se tome una decisión definitiva, no facilita indicación alguna en lo que atañe a la interpretación del artículo 12.
- 146 Por último, dentro del sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, la diferencia de naturaleza entre los procedimientos regulados en los artículos 11 y 12, por un lado, y el procedimiento de arbitraje que regula el artículo 10, apartado 2, por otro, queda confirmada asimismo por las diferencias esenciales en lo relativo a los documentos que procede comunicar al CEF. Mientras que, en el marco del procedimiento de arbitraje, el Comité recibe comunicación de todos los documentos y datos previstos, en particular, en el artículo 4 de la Directiva

65/65, los artículos 11 y 12 se limitan a prever que «los Estados miembros y el responsable de la comercialización del medicamento enviarán al Comité toda la información disponible sobre el asunto». Estos elementos confirman el carácter meramente consultivo de los procedimientos regulados en los artículos 11 y 12.

147 De lo anterior se deduce que, dentro del sistema del capítulo III de la Directiva 75/319 y habida cuenta de los objetivos que ésta persigue, el artículo 12 no puede interpretarse en el sentido de que faculta implícitamente a la Comisión para adoptar una decisión vinculante de conformidad con el procedimiento previsto en el artículo 14.

148 En el caso de autos, sin embargo, en la medida en que la Decisión de 9 de diciembre de 1996 fue ejecutada por los Estados miembros afectados, procede verificar si, dentro del sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, las autorizaciones armonizadas por estos últimos, previa consulta al CEF con arreglo al artículo 12 de dicha Directiva, pueden asimilarse, no obstante, a AC concedidas según lo dispuesto en el capítulo III (véase el apartado 127 *supra*).

Calificación de las AC nacionales armonizadas por los Estados miembros previo dictamen del CEF emitido de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319

149 El sistema de armonización que se establece en el capítulo III de la Directiva 75/319 se basa en el principio del reconocimiento mutuo, junto con procedimientos de arbitraje vinculantes, como ya se ha hecho constar (véanse los apartados 115 y 128 a 135 *supra*). En este marco, las AC nacionales armonizadas de conformidad con un dictamen del CEF con arreglo al artículo 12 de la citada Directiva no están incluidas, en principio, en el concepto de AC «concedida según las disposiciones del [capítulo III]», en el sentido del artículo 15 *bis*, apartado 1, de dicha Directiva.

150 En efecto, tal como ya se ha declarado (véanse los apartados 136 a 147 *supra*), el artículo 12 de la Directiva 75/319 establece, en el ámbito de la competencia de los Estados miembros, un procedimiento meramente consultivo, que por otro lado tiene carácter facultativo y que, además, puede ser iniciado no sólo por los Estados miembros afectados sino también por la Comisión o por el solicitante o el titular de una AC. En este contexto, al no existir ninguna disposición expresa, el principio en virtud del cual la Comunidad actúa dentro de los límites de las competencias que le han sido atribuidas, enunciado en el artículo 5 CE, párrafo primero, se opone a que el artículo 15 *bis*, apartado 1, de la Directiva 75/319 sea interpretado en el sentido de que la armonización de determinadas AC, de conformidad con un dictamen no vinculante del CEF con arreglo al artículo 12 de dicha Directiva, pueda tener el efecto de privar de su competencia a los Estados miembros afectados, al dar lugar a la aplicación del procedimiento de arbitraje previsto en el artículo 15 *bis* para la adopción de cualquier decisión ulterior relativa a la suspensión o la retirada de tales autorizaciones.

151 Por otra parte, cabe observar que ni la exposición de motivos de la Directiva 93/39 ni el capítulo III de la Directiva 75/319 mencionan con carácter general, entre los objetivos que persiguen, la idea de consolidar la armonización, invocada por la Comisión. En el sistema del capítulo III de la Directiva 75/319, esa consolidación es inherente únicamente a la finalidad específica que persigue el procedimiento de reconocimiento mutuo y se plasmó en el establecimiento de los procedimientos de arbitraje previstos en los artículos 15 y 15 *bis* de dicha Directiva en lo que atañe a la gestión de las AC concedidas en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo.

152 En este contexto, contrariamente a las alegaciones de la Comisión, no es posible interpretar el artículo 15 *bis*, apartado 1, en relación con el artículo 12 de la Directiva 75/319, por analogía con el artículo 15 *ter* de esa misma Directiva, a tenor del cual «los artículos 15 y [15] *bis* se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995».

- 153 En efecto, la inserción del artículo 15 *ter* en el capítulo III de la Directiva 75/319 se explica por la especificidad del sector de los medicamentos de alta tecnología, sector que desde el 1 de enero de 1995 está regulado por el Reglamento n° 2309/93, por el que se establece el procedimiento comunitario centralizado. Tal inserción refleja explícitamente la voluntad de someter la gestión de los mencionados medicamentos a un régimen de arbitraje comunitario transitorio, cuando dichos medicamentos hayan sido autorizados al amparo de la Directiva 87/22, derogada con efectos de 1 de enero de 1995 por la Directiva 93/41/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993 (DO L 214, p. 14). A este respecto, procede recordar que, según se desprende de su séptimo considerando, la Directiva 87/22 había regulado, «con el fin de lograr decisiones uniformes en toda la Comunidad, [...] un mecanismo comunitario de concertación previo a toda decisión nacional». Dicho procedimiento se había establecido porque los «procedimientos de coordinación de las decisiones nacionales», previstos por la Directiva 75/319 en su versión modificada por la Directiva 83/570, no habían sido considerados «suficientes para garantizar, en relación con los medicamentos de alta tecnología, el gran mercado único dentro de la Comunidad, que les es necesario» (considerandos tercero y quinto de la Directiva 87/22).
- 154 En tales circunstancias, no cabe establecer analogía alguna entre las AC armonizadas con arreglo al artículo 12 de la Directiva 75/319 y las autorizaciones concedidas en el marco de la Directiva 87/22. En efecto, estas últimas quedaron sometidas con carácter transitorio al régimen contenido en los artículos 15 y 15 *bis* de la Directiva 75/319, a fin de garantizar la adopción de las decisiones uniformes necesarias para el desarrollo de los medicamentos de alta tecnología con posterioridad a la entrada en vigor del procedimiento comunitario centralizado en esta materia.
- 155 Por todas estas razones, dentro del sistema de la Directiva 75/319, el concepto de AC concedida según lo dispuesto en el capítulo III de dicha Directiva, a que se refiere el artículo 15 *bis*, apartado 1, no puede ser interpretado en el sentido de que engloba asimismo las autorizaciones armonizadas previa consulta al CEF con arreglo al artículo 12. Por consiguiente, las Decisiones impugnadas carecen de base jurídica y el motivo basado en la incompetencia de la Comisión tiene fundamento.

- 156 Por lo demás, aun suponiendo que la Comisión fuera competente para adoptar las Decisiones impugnadas, éstas estarían en todo caso viciadas de irregularidad por infracción de lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 65/65. A este respecto, el Tribunal de Primera Instancia considera cuanto se expone a continuación.

*2. Sobre la interpretación de los requisitos para la retirada de las AC de medicamentos, enunciados en el artículo 11 de la Directiva 65/65*

*Exposición sucinta de las alegaciones de las partes*

- 157 Las demandantes sostienen que las Decisiones impugnadas infringen el artículo 11 de la Directiva 65/65 de tres maneras distintas. En primer lugar, vulneran el régimen de prueba que establece dicho artículo. En efecto, según el mencionado artículo 11, la prueba de la inexistencia de efecto terapéutico o del carácter nocivo de una sustancia autorizada incumbe a la autoridad competente. Además, en caso de retirada de la AC de un medicamento, la inexistencia de efecto terapéutico o el carácter nocivo de dicho medicamento en las condiciones normales de empleo ha de acreditarse con seguridad absoluta, mientras que, en el marco de las solicitudes de autorización, una justificación insuficiente, o incluso una controversia entre científicos, puede dar lugar a que se deniegue la autorización. Pues bien, concluyen las demandantes, en el caso de autos el CEF y la Comisión se basaron en meras dudas y transfirieron la carga de la prueba a los titulares de las autorizaciones de los medicamentos considerados.
- 158 En segundo lugar, las demandantes en los asuntos T-74/00 y T-137/00 estiman que el artículo 11 de la Directiva 65/65 no prevé el examen del balance riesgos/beneficios.

- 159 En tercer lugar, todas las demandantes sostienen que el criterio de la eficacia a largo plazo, en el que se basan las Decisiones impugnadas, no viene corroborado por nuevos datos científicos que justifiquen la retirada de las AC de los medicamentos en cuestión.
- 160 Según las demandantes en los asuntos T-74/00 y T-141/00, tal criterio tiene el efecto de privilegiar las medicaciones a largo plazo que utilizan orlistat y sibutramina, dos nuevas sustancias recientemente autorizadas y que no han sido experimentadas en grado suficiente. La anfepramona representa, en cambio, una alternativa conocida, sin riesgos de reacciones adversas inesperadas.
- 161 En la vista, todas las demandantes pusieron asimismo de relieve que, como consecuencia de las Decisiones impugnadas, tan sólo se encuentran en el mercado de la Comunidad dos sustancias destinadas al tratamiento de la obesidad, el orlistat y la sibutramina. De este modo, la retirada de las AC de los medicamentos sobre los que versa el caso de autos, incumpliendo los requisitos establecidos en el artículo 11 de la Directiva 65/65, lesiona los intereses relacionados con la protección de la salud pública, habida cuenta de la gravedad de las afecciones ligadas a la obesidad. Por lo demás, concluyen las demandantes, los medicamentos que contienen anfepramona siguen estando autorizados en los Estados Unidos y la FDA ha vuelto a autorizar los medicamentos que contienen fentermina.
- 162 La Comisión, por su parte, sostiene en primer lugar que, contrariamente a las alegaciones de las demandantes, los datos científicos más recientes justificaban en el caso de autos una apreciación de la eficacia de las sustancias en cuestión distinta de la emitida en el dictamen del CEF de 17 de julio de 1996. En las conclusiones científicas del CEF anexas a las Decisiones impugnadas, dicho Comité indicó expresamente que el elemento nuevo, en relación con aquellos de que disponía en 1996, residía en «el cambio de los criterios científicos en materia

de lucha contra la obesidad». A este respecto, continúa la Comisión, de las líneas directrices del CEF se desprende que, debido al carácter crónico de la referida afección, la eficacia terapéutica en el tratamiento de la obesidad requiere una pérdida de peso significativa y duradera (de un año por lo menos). Este criterio de la eficacia a largo plazo se plasma asimismo en la directriz escocesa de noviembre de 1996, en la directriz del Royal College of Physicians de diciembre de 1998 y en la directriz de la American Society for Clinical Nutrition de 1998, las cuales son reflejo de un amplio consenso médico.

163 La demandada precisa que las «normas» científicas actuales mencionadas en la primera parte de las líneas directrices del CEF, que contienen consideraciones generales relativas al tratamiento de la obesidad, eran aplicables en el caso de autos. Por el contrario, las recomendaciones específicas, pero no vinculantes, relativas a las pruebas clínicas, que constituyen la segunda parte de tales líneas directrices, no se refieren a los medicamentos que ya han obtenido una AC y no fueron aplicadas en el caso de autos.

164 Por otro lado, el CEF, en las observaciones comunicadas al Tribunal de Primera Instancia por la Comisión en respuesta a preguntas escritas, y la persona que asiste a dicha institución en calidad de perito, la Sra. Saint-Raymond, en la vista, confirmaron que el criterio de la eficacia a largo plazo aplicado en el caso de autos no se basaba en informaciones o datos científicos nuevos. En efecto, en 1999, el CEF basó su evaluación en los datos científicos de que ya disponía en 1996, puesto que en el ínterin tan sólo hubo dos nuevos estudios, sin valor añadido alguno debido a su escasa calidad, relativos, respectivamente, a la anfepramona y a la fentermina. En este caso los elementos científicos nuevos están constituidos por un nuevo consenso en el seno de la comunidad médica, plasmado en las directrices mencionadas más arriba, que ya no permite considerar que las sustancias de que se trata sean eficaces. La Comisión añade que tales progresos en la evaluación científica de un tratamiento, que conducen al abandono de éste, resultan frecuentes. Así por ejemplo, la estreptomina, que quizá siga siendo efectiva contra el bacilo de Koch, ya no se utiliza para el tratamiento de la tuberculosis, puesto que la comunidad médica reconoce que resultan más interesantes otros medicamentos.

165 En este contexto, la Comisión admite que, con arreglo al artículo 11, apartado 1, de la Directiva 65/65, le incumbe probar que las sustancias consideradas carecen de eficacia terapéutica. En el caso de autos, contrariamente a las alegaciones de las demandantes, la Comisión no consideró que incumbiera a éstas demostrar que los medicamentos que contienen las sustancias controvertidas tengan un efecto a largo plazo. La conclusión del CEF relativa a la falta de eficacia de las sustancias examinadas no se basa en meras dudas. Antes al contrario, añade la Comisión, de las conclusiones científicas del CEF anexas a las Decisiones impugnadas se desprende que dicho Comité efectuó un análisis de los efectos terapéuticos de las sustancias de que se trata, basándose en los datos científicos a su disposición, para llegar a la conclusión de que carecían de eficacia, habida cuenta de que, al parecer, sólo producen pérdidas de peso pequeñas y a corto plazo. En efecto, ningún estudio fiable prueba que dichas sustancias tengan una influencia pertinente a largo plazo o aporten un beneficio clínico en el marco del tratamiento de la obesidad. En la vista, la Comisión subrayó que la misión del CEF no es llevar a cabo estudios científicos destinados a aportar información adicional.

166 La demandada alega que, en el caso de autos, era imposible considerar que el efecto a corto plazo de las sustancias en cuestión podía producir un beneficio a largo plazo, porque, según ella, la pérdida de peso inicial no impide una rápida recuperación de peso tras la interrupción del tratamiento, como puso de relieve el CEF en sus conclusiones científicas. En el asunto T-141/00, la Comisión afirma que estudios clínicos recientes muestran, por el contrario, que otros medicamentos destinados al tratamiento de la obesidad, como el «xenical» (que contiene orlistat) y el «reductil/zelium/reduxade» (que contiene sibutramina), permiten conseguir pérdidas de peso satisfactorias tras un tratamiento de un año, sin producir por lo demás una pérdida de peso excesiva. El tratamiento con «xenical», autorizado en la Comunidad desde el 29 de julio de 1998, puede seguirse durante dos años. Produce algunos efectos secundarios carentes de gravedad y no presenta ningún riesgo de dependencia. Por su parte, los medicamentos denominados «reductil/zelium/reduxade», autorizados en Alemania desde enero de 1999, pueden utilizarse durante un período de hasta doce meses.

167 No obstante, en las observaciones del CEF que la Comisión comunicó al Tribunal de Primera Instancia en respuesta a una pregunta escrita formulada por éste,

dicho Comité indicó que había apreciado el balance riesgos/beneficios de los anorexígenos en cuestión basándose exclusivamente en sus propiedades individuales, sin tener en cuenta la existencia de otras sustancias. En particular, sus conclusiones no se basaron en una comparación de la eficacia de dichos anorexígenos con la de los medicamentos que pueden utilizarse a largo plazo. A este respecto, en respuesta a una pregunta formulada por el Tribunal de Primera Instancia, el perito que asistió a la Comisión en la vista confirmó que, en el momento de emitir sus dictámenes finales relativos a las sustancias consideradas, el CEF no disponía de estudios comparativos sobre dichas sustancias, a saber, la sibutramina y el orlistat. El perito manifestó que en algunos casos el CEF pide estudios comparativos para apreciar la eficacia de un nuevo medicamento, cuando ya existe un medicamento cuya utilización médica está plenamente asentada, es de reconocida eficacia y tiene un nivel aceptable de seguridad. En cambio, una petición de ese tipo no habría sido equitativa en el caso presente para volver a evaluar medicamentos antiguos, autorizados desde hace más de quince o veinte años sobre la base de los criterios científicos aplicables en su día. En efecto, un examen comparativo habría requerido someter tales medicamentos a nuevos estudios que se adaptaran a los criterios actuales. Por último, en lo que atañe a la sibutramina, el CEF precisó que, tras su autorización inicial en Alemania en enero de 1999, dicha sustancia fue autorizada en varios Estados miembros según el procedimiento de reconocimiento mutuo. Posteriormente dio lugar a la Decisión de la Comisión de 26 de marzo de 2001, basada en el artículo 12 de la Directiva 75/319, que sometió a diversos requisitos el mantenimiento de la AC de los medicamentos que contienen dicha sustancia. El CEF concluye señalando que, por motivos de seguridad, en marzo de 2002 se inició un procedimiento de retirada de tales autorizaciones sobre la base del artículo 36 del Código (que reproduce el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319).

<sup>168</sup> En segundo lugar, la demandada rechaza la tesis de la inocuidad de los medicamentos que contienen las sustancias de que se trata, en las condiciones normales de empleo. Subraya que los riesgos que el CEF detectó en 1999 ya habían sido tenidos en cuenta en la Decisión de 9 de diciembre de 1996.

<sup>169</sup> De este modo, concluye la Comisión, la insuficiente eficacia terapéutica de los medicamentos que contienen las sustancias de que se trata, a la vista de los

critérios científicos actuales, se ponderó, de conformidad con el artículo 11 de la Directiva 65/65, con «los riesgos invariables pero indiscutibles» que presenta este tipo de sustancias, lo que llevó al CEF a la conclusión de que la relación riesgos/beneficios era desfavorable.

### *Apreciación del Tribunal de Primera Instancia*

- 170 Es menester precisar, en primer lugar, el marco jurídico en el que se inscribe la retirada de una AC, antes de apreciar más específicamente la conformidad de las Decisiones impugnadas con los requisitos que la normativa aplicable exige para dicha retirada.

### Criterios para retirar una AC y régimen probatorio

- 171 Los requisitos materiales para retirar una AC, con vistas a garantizar la protección de la salud pública, se rigen exclusivamente por el artículo 11 de la Directiva 65/65, de conformidad con el artículo 21 de ésta, el cual dispone que la AC sólo puede denegarse, suspenderse o retirarse por alguna de las causas que se enumeran en dicha Directiva (véase, en este sentido, la sentencia del Tribunal de Justicia de 7 de diciembre de 1993, Pierrel y otros, C-83/92, Rec. p. I-6419, apartados 21 a 23).
- 172 El artículo 11, párrafo primero, de la Directiva 65/65 prevé expresamente que las autoridades competentes han de suspender o retirar la AC de un medicamento cuando éste resulte nocivo en las condiciones normales de empleo o ineficaz, o cuando no posea la composición cualitativa y cuantitativa declarada.

- 173 Los mencionados requisitos para retirar una autorización han de interpretarse de conformidad con el principio general, proclamado por la jurisprudencia, según el cual debe atribuirse incontestablemente un carácter preponderante a la protección de la salud pública frente a las consideraciones económicas (véanse, en particular, el auto del Tribunal de Justicia de 12 de julio de 1996, Reino Unido/ Comisión, C-180/96 R, Rec. p. I-3903, apartado 93, y la sentencia del Tribunal de Justicia de 17 de julio de 1997, Affish, C-183/95, Rec. p. I-4315, apartado 43).
- 174 En el marco de la concesión y de la gestión de las AC de los medicamentos, el referido principio exige, en primer lugar, que se atienda exclusivamente a las consideraciones relativas a la protección de la salud; en segundo lugar, que se lleve a cabo una nueva evaluación del balance riesgos/beneficios que presenta un medicamento, cuando datos nuevos susciten dudas en cuanto a su eficacia o seguridad, y, en tercer lugar, que se aplique el régimen probatorio de conformidad con el principio de cautela, principio invocado implícitamente por la Comisión (véase el apartado 165 *supra*) y que constituye el corolario, en particular, del principio de la primacía de las exigencias ligadas a la protección de la salud pública frente a los intereses económicos.

— Atención exclusiva a las consideraciones relativas a la protección de la salud en las decisiones en materia de autorización de medicamentos

- 175 El principio general de la primacía de la protección de la salud pública ha sido consagrado expresamente, en materia de medicamentos de uso humano, por el primer considerando de la Directiva 65/65 (número 2 de la exposición de motivos del Código), el cual establece que toda regulación en materia de producción y distribución de medicamentos «debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública», así como por el tercer considerando de la Directiva 93/39, el cual precisa que, «en interés de la salud pública y de los consumidores de medicamentos, es necesario que las decisiones por las que se autorice la comercialización de medicamentos se basen exclusivamente en los criterios de calidad, seguridad y eficacia [...] ampliamente armonizados en la Directiva 65/65».

- 176 Las mencionadas disposiciones confirman que, en el momento de la concesión de una AC con arreglo al artículo 5 de la Directiva 65/65 (artículo 26 del Código), en el momento de la renovación de una autorización de este tipo de conformidad con el artículo 10, apartado 1, de dicha Directiva (artículo 24 del Código) y en el marco de la gestión de las AC en aplicación del artículo 11 de la misma Directiva (artículo 116 del Código), tan sólo deben tomarse en consideración las exigencias ligadas a la salud pública.
- 177 En particular, habida cuenta de la primacía así reconocida a la protección de la salud pública, el titular de la AC de un medicamento, que según el artículo 10 de la Directiva 65/65 es válida durante cinco años y renovable por períodos de cinco años, no podrá invocar, en virtud del principio de seguridad jurídica, la protección específica de sus intereses durante el período de validez de la autorización si las autoridades competentes acreditan suficientemente con arreglo a Derecho que el medicamento en cuestión ya no se ajusta a alguno de los criterios del artículo 11 de dicha Directiva, habida cuenta de la evolución de los conocimientos científicos y de los nuevos datos recabados, en particular, en el marco de la farmacovigilancia.

— Nueva evaluación del balance riesgos/beneficios a la vista de datos nuevos

- 178 Es importante subrayar que, cuando se procede a toda evaluación de un medicamento, el grado de nocividad que la autoridad competente puede considerar aceptable depende concretamente de los beneficios que se supone que el medicamento debe reportar. En efecto, tal como indica el séptimo considerando de la Directiva 75/318, los conceptos de «nocividad» y de «efecto terapéutico» sólo pueden entenderse en su relación recíproca y su significado relativo está en función del desarrollo de la ciencia. Por lo demás, esta disposición ha sido reproducida en el considerando 7 del Código, lo que confirma plenamente que la exigencia de una evaluación del balance riesgos/beneficios que presenta un

medicamento no se refiere exclusivamente a la concesión de la AC, sino que se aplica, en particular, en el marco del procedimiento de retirada de tal autorización, contrariamente a las alegaciones de las demandantes. Además, en la introducción del anexo de la Directiva 75/318, el legislador subraya en lo sustancial que, después de haberse concedido la AC, debe enviarse a las autoridades competentes cualquier nuevo dato o información «a fin de hacer un seguimiento de la evaluación de riesgos y beneficios».

179 En este contexto, contrariamente a la tesis de las demandantes, la propuesta de directiva por la que se modifica la Directiva 2001/83/CEE por la que se establece el Código, presentada por la Comisión el 26 de noviembre de 2001 [COM(2001) 404 final], cuyo objeto es que la evaluación de la relación riesgos/beneficios se mencione expresamente en el artículo 116 del Código (correspondiente al artículo 11 de la Directiva 65/65), se limita a explicitar los requisitos enunciados en dicho artículo, tal como está actualmente en vigor.

180 De lo anterior se deduce, en particular, que las razones que hayan conducido a una autoridad competente a mantener la AC de un medicamento a pesar de la existencia de efectos nocivos pueden desaparecer si dicha autoridad comprueba que ya no se dan los beneficios que justificaban tal autorización, a saber, la existencia de algún efecto terapéutico, de manera que el medicamento considerado ya no presenta un balance riesgos/beneficios favorable (véase el auto Comisión/Trenker, antes citado, apartado 67).

— Régimen probatorio en relación con el principio de cautela

181 Por otra parte, cuando exista incertidumbre científica, la autoridad competente deberá evaluar el medicamento de que se trate de conformidad con el principio de

cautela. Así pues, es preciso recordar el origen y el contenido de dicho principio, antes de precisar su incidencia en el régimen probatorio, en el marco del sistema de autorización previa de los medicamentos.

182 El principio de cautela ha sido expresamente consagrado, en materia de medio ambiente, por el artículo 174 CE, apartado 2, que atribuye fuerza obligatoria a dicho principio. Por otra parte, en su apartado 1, el artículo 174 CE incluye la protección de la salud de las personas entre los objetivos de la política de la Comunidad en esta materia.

183 Así pues, aunque únicamente se mencione en el Tratado en relación con la política de medio ambiente, el principio de cautela tiene un ámbito de aplicación más vasto. En aras de garantizar un alto nivel de protección de la salud, de la seguridad de los consumidores y del medio ambiente, dicho principio está destinado a aplicarse en todos los ámbitos de acción de la Comunidad. En particular, el artículo 3 CE, letra p), prevé, entre las políticas y acciones de la Comunidad, «una contribución al logro de un alto nivel de protección de la salud». Del mismo modo, el artículo 153 CE se refiere a un alto nivel de protección de los consumidores y el artículo 174 CE, apartado 2, asigna a la política de la Comunidad en el ámbito del medio ambiente el objetivo de alcanzar un nivel de protección elevado. Por otra parte, las exigencias relativas al referido nivel elevado de protección del medio ambiente y de la salud humana han sido integradas expresamente en la definición y aplicación de todas las políticas y acciones de la Comunidad, en virtud, respectivamente, del artículo 6 CE y del artículo 152 CE, apartado 1.

184 De lo anterior resulta que cabe definir el principio de cautela como un principio general del Derecho comunitario que impone a las autoridades competentes la obligación de adoptar las medidas apropiadas con vistas a prevenir ciertos riesgos

potenciales para la salud pública, la seguridad y el medio ambiente, otorgando a las exigencias ligadas a la protección de estos intereses primacía sobre los intereses económicos. En efecto, en la medida en que las instituciones comunitarias son responsables de la protección de la salud pública, de la seguridad y del medio ambiente en todos sus ámbitos de actuación, cabe considerar el principio de cautela como un principio autónomo que se desprende de las mencionadas disposiciones del Tratado.

- 185 Según reiterada jurisprudencia, en el ámbito de la salud pública el principio de cautela implica que, cuando subsisten dudas sobre la existencia o alcance de riesgos para la salud de las personas, las instituciones pueden adoptar medidas de protección sin tener que esperar a que se demuestre plenamente la realidad y gravedad de tales riesgos (sentencia del Tribunal de Justicia de 5 de mayo de 1998, Reino Unido/Comisión, C-180/96, Rec. p. I-2265, apartado 99, y sentencia del Tribunal de Primera Instancia de 16 de julio de 1998, Bergaderm y Goupil/Comisión, T-199/96, Rec. p. II-2805, apartado 66). Con anterioridad a la consagración jurisprudencial del principio de cautela sobre la base de las disposiciones del Tratado, dicho principio era aplicado de manera implícita en el marco del control de la proporcionalidad (véanse, en este sentido, el auto Reino Unido/Comisión, antes citado, apartados 73 a 78, y el auto del Presidente del Tribunal de Primera Instancia de 13 de julio de 1996, The National Farmers' Union y otros/Comisión, T-76/96 R, Rec. p. II-815, apartados 82 a 93, especialmente apartado 89).

- 186 Cuando la evaluación científica no permita determinar con suficiente grado de certeza si existe riesgo, el hecho de que se aplique o no el principio de cautela dependerá, con carácter general, del nivel de protección por el que haya optado la autoridad competente en el ejercicio de sus facultades discrecionales (sobre la distinción entre el dictamen científico, por un lado, y la referida apreciación discrecional de la autoridad competente, por otro, véanse la sentencia del Tribunal de Justicia de 24 de noviembre de 1993, Mondiet, C-405/92, Rec. p. I-6133, apartado 31, y las conclusiones del Abogado General Sr. Gulmann en el asunto en el que recayó dicha sentencia, punto 28). La referida opción deberá ser, no obstante, conforme con el principio de la primacía de la protección de la salud pública, de la seguridad y del medio ambiente frente a los intereses económicos, así como con los principios de proporcionalidad y de no discriminación.

- 187 En el sistema comunitario de autorización previa de los medicamentos, la autoridad competente ejerce, en principio, su facultad de apreciación en el momento de examinar la solicitud de AC de un medicamento, en el marco de la ponderación de los beneficios y de los riesgos que presente el medicamento en cuestión —sin perjuicio de la posibilidad de reconsiderar posteriormente la evaluación de dicho balance, a la luz de nuevos datos científicos.
- 188 Por lo que se refiere más específicamente al régimen probatorio aplicable en el sistema en cuestión, incumbe a la empresa que solicite la AC de un medicamento demostrar, por un lado, la eficacia de dicho medicamento y, por otro, su inocuidad, debiendo basarse tal prueba especialmente en ensayos que se ajusten a lo dispuesto en la Directiva 75/318.
- 189 Posteriormente, en el momento de examinar la solicitud de renovación de una autorización, cuyo período de validez se limita a cinco años en virtud del artículo 10, apartado 1, de la Directiva 65/65, la evaluación del medicamento se efectúa, según dicho artículo, sobre la base del estado de la farmacovigilancia y las demás informaciones pertinentes para la vigilancia de los medicamentos.
- 190 Por otra parte, del artículo 10, apartado 2, de esa misma Directiva se desprende que, con posterioridad a la obtención de la autorización, tan sólo «en circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante» puede una autorización quedar sujeta a determinadas obligaciones específicas, consistentes, entre otras, en llevar a cabo estudios complementarios. Estas decisiones excepcionales sólo podrán tomarse por razones objetivas y verificables, mencionadas en el apartado G de la cuarta parte del anexo de la Directiva 75/318, concretamente cuando el desarrollo de la ciencia no permita al solicitante de la AC suministrar datos completos sobre la eficacia y la inocuidad del medicamento en las condiciones normales de uso del producto.

- 191 En el sistema de que se trata, al margen de la situación especial prevista en el artículo 10, apartado 2, de la Directiva 65/65, el titular de la AC de un medicamento no está obligado, durante el período de validez de ésta, a aportar la prueba de la eficacia y/o de la inocuidad del medicamento en cuestión. Incumbe indiscutiblemente a la autoridad competente, como lo reconoce la Comisión, la obligación de acreditar que concurre alguno de los requisitos alternativos que, para la retirada, modificación o suspensión de una AC, establece el artículo 11 de la Directiva 65/65. Contrariamente a las alegaciones de las demandantes, no cabe asimilar a una inversión de la carga de la prueba el hecho de admitir que, en caso de incertidumbre científica, dudas razonables sobre la eficacia o la inocuidad de un medicamento pueden justificar una medida de cautela.
- 192 En efecto, el principio de cautela obliga a suspender o retirar una AC cuando concurren datos nuevos que susciten dudas fundadas sobre la seguridad del medicamento considerado o sobre su eficacia, siempre que tales dudas conduzcan a una apreciación desfavorable del balance riesgos/beneficios que presenta dicho medicamento (véase el apartado 178 *supra*). En este contexto, la autoridad competente, conforme al régimen jurídico general en materia de prueba, puede limitarse a aportar indicios fundados y concluyentes que, aun sin disipar la incertidumbre científica, permitan razonablemente dudar de la inocuidad y/o de la eficacia del medicamento.
- 193 Por otra parte, los pasajes de la normativa que subrayan el carácter relativo de la evaluación de un medicamento, en particular los considerandos séptimo y octavo de la Directiva 75/318, se refieren al «desarrollo de la ciencia» y a «nuevos descubrimientos». Además, de la introducción al anexo de la Directiva 75/318 se desprende que el balance riesgos/beneficios debe evaluarse de manera continuada sobre la base de cualquier nuevo dato o información enviado a las autoridades competentes.

- 194 En este contexto, dejando de lado el supuesto excepcional de que la autoridad competente reconozca de manera circunstanciada que evaluó erróneamente el medicamento examinado en el momento de adoptar la decisión de conceder la autorización o una eventual decisión de mantenimiento o de renovación de ésta, procede considerar que la retirada de una AC sólo se justifica, en principio, si la existencia de un nuevo riesgo potencial o el supuesto de falta de eficacia viene confirmado por informaciones o datos científicos y/o médicos que sean nuevos y objetivos. En particular, desde un punto de vista lógico, la aplicación de un nuevo criterio de apreciación, que en lo sucesivo fuera objeto de consenso en el seno de la comunidad médica, sólo se justifica durante el período de validez de la autorización si la referida evolución se funda en nuevos datos o informaciones.
- 195 Tales exigencias resultan plenamente conformes con la necesidad de garantizar, en la gestión de las AC de los medicamentos, el más alto nivel de protección de la salud. En efecto, antes de obtener la AC de un medicamento, el solicitante debe acreditar que dicho medicamento presenta un balance riesgos/beneficios favorable. Por otro lado, la duración de validez de la autorización se limita, en principio, a un período de cinco años renovable. En tales circunstancias, el sistema de autorización previa permite presumir, si no existen indicios fundados en sentido contrario, que a lo largo de dicho período el medicamento considerado presenta un balance riesgos/beneficios favorable, sin perjuicio de la posibilidad de suspender la autorización en caso de urgencia. En caso de que no existan tales indicios, la necesidad de no reducir la gama de medicamentos disponibles destinados al tratamiento de una afección determinada aboga en favor de mantener el medicamento en el mercado, a fin de permitir, en cada caso, la prescripción del medicamento más adecuado.

### Examen de las Decisiones impugnadas

- 196 Antes de apreciar la regularidad de las Decisiones impugnadas, procede delimitar con carácter previo el alcance del control judicial.

- 197 El procedimiento que regula el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319 se caracteriza por el papel esencial que se atribuye a una evaluación científica objetiva y minuciosa de las sustancias de que se trate, efectuada por el CEF. Aunque el dictamen que emite este Comité no vincula a la Comisión, reviste ciertamente importancia decisiva, de manera que la irregularidad de tal dictamen deberá considerarse, en su caso, un vicio sustancial de forma que afecta a la legalidad de la Decisión de dicha institución.
- 198 En efecto, dado que la Comisión no está en condiciones de efectuar apreciaciones de carácter científico sobre la eficacia y/o el carácter nocivo de un medicamento, la finalidad de la consulta preceptiva al CEF es la de proporcionarle los elementos de apreciación científica indispensables que le permitan determinar, con pleno conocimiento de causa, las medidas adecuadas para garantizar un alto nivel de protección de la salud pública (véanse, por analogía, respecto de los productos cosméticos, las sentencias del Tribunal de Justicia de 25 de enero de 1994, *Angelopharm*, C-212/91, Rec. p. I-171, apartados 31, 32 y 38, y del Tribunal de Primera Instancia, *Bergaderm y Goupil/Comisión*, antes citada, apartado 64).
- 199 En este contexto, a efectos de la apreciación de la regularidad de una decisión de la Comisión basada en el artículo 15 *bis* de la Directiva 75/319, el juez comunitario puede verse llamado a ejercer su control, por un lado, sobre la legalidad externa del dictamen científico del CEF y, por otro, sobre el ejercicio por la Comisión de su facultad de apreciación.
- 200 En lo que atañe al dictamen del CEF, el Tribunal de Primera Instancia no puede sustituir la apreciación de dicho Comité por la suya propia. En efecto, el control judicial se ejerce únicamente sobre la regularidad del funcionamiento del CEF, así como sobre la coherencia interna y la motivación de su dictamen. En relación con este último aspecto, el juez está facultado únicamente para comprobar si el dictamen contiene una motivación que permita apreciar las consideraciones en las que se basa y si establece una relación comprensible entre las comprobaciones médicas y/o científicas y las conclusiones a las que llega. A este respecto, es

preciso subrayar que el CEF debe indicar en su dictamen los principales informes y dictámenes científicos en los que se haya basado y que, en caso de divergencia significativa, debe precisar las razones por las cuales se aparta de las conclusiones de los informes o dictámenes periciales aportados por las empresas afectadas. Esta obligación se impone de un modo especial en caso de incertidumbre científica. Al garantizar el carácter contradictorio y transparente de la consulta al CEF, tal obligación permite asegurarse de que la sustancia considerada ha sido objeto de una evaluación científica minuciosa y objetiva, basada en una confrontación de las tesis científicas más representativas y de las posiciones científicas asumidas por los laboratorios farmacéuticos afectados (véase la sentencia del Tribunal de Primera Instancia de 15 de diciembre de 1999, Nardone/Comisión, T-27/98, RecFP pp. I-A-267 y II-1293, apartados 30 y 88).

- 201 Por lo que se refiere al ejercicio por la Comisión de su facultad de apreciación, procede recordar que, según reiterada jurisprudencia, cuando una autoridad comunitaria debe efectuar, en el marco de sus funciones, evaluaciones complejas, goza de una amplia facultad de apreciación cuyo ejercicio está sujeto a un control jurisdiccional que se limita a examinar si la medida en cuestión incurre en error manifiesto o en desviación de poder o si la autoridad competente ha rebasado manifiestamente los límites de su facultad de apreciación (sentencias del Tribunal de Justicia, *Mondiet*, antes citada, apartado 32; Reino Unido/Comisión, antes citada, apartado 97, y de 21 de enero de 1999, *Upjohn*, C-120/97, Rec p. I-223, apartado 34).
- 202 En el caso de autos, en las Decisiones impugnadas la Comisión motiva la retirada de las AC de los medicamentos en cuestión remitiéndose, en el artículo 2 de la parte dispositiva de cada una de dichas Decisiones, a las conclusiones científicas del CEF que acompañan a los dictámenes finales del referido Comité, que se adjuntan como anexos a las Decisiones.
- 203 De las mencionadas conclusiones científicas se desprende que las Decisiones impugnadas se basan en una apreciación negativa del balance riesgos/beneficios que presentan las sustancias consideradas, a resultas de una nueva evaluación de su eficacia según un criterio distinto del aplicado en los dictámenes del CEF de

17 de julio de 1996 sobre las mismas sustancias, interpretados a la luz de su informe de evaluación de 18 de julio de 1996 (véanse los apartados 23 y 24 *supra*). En cambio, por lo que se refiere a la seguridad, el CEF estima que en el presente caso los riesgos que entrañan las sustancias consideradas no han cambiado desde 1996, como muestran claramente sus conclusiones científicas y lo confirman las declaraciones de la Comisión en el marco del presente litigio. En efecto, al mencionar en sus conclusiones científicas relativas, por un lado, a la anfepramona y, por otro, a la fentermina, que no cabe excluir el riesgo de valvulopatías cardíacas, el CEF se limita a indicar que no es posible aportar la prueba de la inexistencia de tal riesgo. Por otra parte, en lo que atañe al conjunto de sustancias consideradas, de las conclusiones científicas del CEF resulta expresamente que no existen indicios fundados que permitan suponer que tales sustancias aumenten el riesgo de valvulopatías cardíacas. Además, en el marco de su examen del balance riesgos/beneficios que presentan esas sustancias, el CEF sopesa la alegada falta de eficacia de éstas tan sólo con los riesgos que ya se tuvieron en cuenta en 1996.

204 En lo que atañe a la eficacia de las referidas sustancias, el Tribunal de Primera Instancia comprueba que ya en 1996 el CEF puso de relieve que no se había demostrado la eficacia a largo plazo de las sustancias consideradas, que no se encontraba disponible ningún dato significativo sobre la incidencia de tales sustancias en la morbilidad o mortalidad y que se producía una inmediata recuperación de peso tras la interrupción del tratamiento con medicación. El CEF admitió, no obstante, que la pérdida de peso de dos a cinco kilos de media, lograda tras un tratamiento a corto plazo, permitía reconocer su eficacia y la Comisión se adhirió en la Decisión de 9 de diciembre de 1996 al punto de vista del CEF. En el caso presente, aunque modifica la mencionada apreciación, los dictámenes del CEF de 31 de agosto de 1999 y las Decisiones impugnadas se basan en datos médicos y científicos estrictamente idénticos a los que se habían tomado en consideración en 1996, en lo relativo a los efectos terapéuticos de las sustancias de que se trata, extremo que, por lo demás, ha confirmado la Comisión.

205 A este respecto, sin embargo, es importante poner de relieve que, en el caso presente, ni el CEF en sus dictámenes finales ni la Comisión en las Decisiones

impugnadas pretenden basarse en una apreciación sobre el riesgo aceptable en lo que atañe a los efectos terapéuticos a corto plazo de los medicamentos en cuestión que sea distinta de la efectuada en 1996. Así pues, la Comisión en ningún momento cuestiona la opción, que había efectuado en 1996, de mantener las AC de los referidos medicamentos, limitándose a modificar el resumen de las características del producto. Antes al contrario, la Comisión confirma que tal opción fue procedente en su día.

206 Para justificar la adopción de medidas que difieren fundamentalmente de las adoptadas en 1996, la Comisión invoca exclusivamente la aplicación del criterio de la eficacia a largo plazo de los medicamentos en el tratamiento de la obesidad.

207 Ha de señalarse que ese criterio no constituye un criterio jurídico que complete o module el criterio relativo a la eficacia, enunciado en el artículo 11 de la Directiva 65/65, sino un criterio puramente científico que se refiere de manera específica a la evaluación de los medicamentos en el tratamiento de la obesidad.

208 Por otra parte, la Comisión ha confirmado que en la evaluación de las sustancias consideradas, que fueron objeto de una apreciación estrictamente individual, el CEF no tuvo en cuenta la eventual existencia de sustancias de sustitución —las cuales, a la vista de los datos disponibles en 1999, podrían haber presentado un balance riesgos/beneficios más favorable (véase el apartado 167 *supra*). A este respecto, procede señalar que, si bien en un informe preparatorio común a los tres asuntos y en el escrito de contestación de la Comisión en el asunto T-141/00 (véanse los apartados 33 y 166 *supra*) se mencionaron dos nuevas sustancias destinadas al tratamiento de la obesidad y que podían utilizarse a largo plazo, no aluden a ellas ni el CEF en sus dictámenes ni la Comisión en las Decisiones impugnadas. En este contexto, ningún elemento de los autos autoriza a suponer que la existencia de dichas sustancias haya influido en la aplicación en el presente caso del criterio de eficacia a largo plazo.

209 En el caso de autos, el examen de los informes preparatorios sucesivos, elaborados en el marco del procedimiento administrativo relativo a la anfepramona, confirma que el cambio de criterio del CEF en lo que atañe a la apreciación de la eficacia de las sustancias consideradas es consecutivo a la entrada en vigor, en el mes de junio de 1998, de las líneas directrices que el CEF ya había adoptado en el mes de noviembre de 1997. De este modo, en lo que atañe, por ejemplo, a la anfepramona, el informe del grupo de trabajo «farmacovigilancia», de mayo de 1998, y el informe Picon/Abadie, de 4 de junio de 1998, indicaban que la eficacia de dicha sustancia en el tratamiento de la obesidad no se había modificado. En el cuestionario dirigido el 27 de julio de 1998 a las empresas afectadas es donde por primera vez se hace referencia a la evaluación del balance riesgos/beneficios de las sustancias de que se trata a la luz de las líneas directrices del CEF. El informe Castot/Fosset Martinetti/Saint Raymond, elaborado en abril de 1999, llega a la conclusión de la falta de eficacia de la anfepramona debido a que la duración del tratamiento con medicamentos que contienen esta sustancia se limita a un período de tres meses, lo que, a tenor del informe, resulta incompatible con las líneas directrices actuales, que recomiendan un tratamiento a largo plazo. Por último, en un documento de trabajo de 12 de abril de 1999, el Pr. Winkler invocó las líneas directrices del CEF para rechazar el argumento de las empresas afectadas según el cual ningún dato nuevo relativo a la eficacia o a la seguridad de las sustancias consideradas permitía desviarse del dictamen emitido por el CEF en 1996 en lo que atañe a esas mismas sustancias. Alegaba que, en 1999, existía un consenso generalizado en el sentido de que la eficacia terapéutica en el tratamiento de la obesidad exigía una pérdida de peso significativa y duradera (véanse los apartados 28 a 30, 32 y 33 *supra*). Por otra parte, en la solicitud austriaca de 31 de agosto de 1998, mediante la que se formulaba una consulta al CEF en relación con el clobenzorex y las demás sustancias consideradas en los asuntos T-83/00 a T-85/00 (véase el apartado 61 *supra*), las líneas directrices se mencionaban entre los hechos recientes en relación con la eficacia de los anorexígenos.

210 Además, consta que la aplicación en el caso de autos de un criterio de apreciación de la eficacia de las sustancias consideradas, distinto del criterio aplicado en 1996, se basa únicamente en la alegada evolución del «consenso», en el seno de la comunidad médica, relativo al criterio de apreciación de la eficacia de un medicamento en el tratamiento de la obesidad, como ha confirmado la Comisión en numerosas ocasiones, tanto en sus observaciones escritas como en la vista (véanse los apartados 162 y 164 *supra*). Este nuevo consenso se plasmó en las

líneas directrices del CEF y en las directrices nacionales, citadas en las conclusiones científicas del CEF. Ahora bien, ni estos documentos ni las conclusiones científicas del CEF mencionan nuevos datos científicos o informaciones que no hubieran estado disponibles en 1996 y que expliquen la mencionada evolución.

- 211 En tales circunstancias, es preciso hacer constar que la mera evolución de un criterio científico o, más concretamente, de las prácticas clínicas adecuadas —es decir, de las prácticas terapéuticas reconocidas como las más apropiadas a la luz de los conocimientos científicos actuales—, por más que tal evolución se base en un «consenso» en el seno de la comunidad médica, no puede justificar por sí sola la retirada de la AC de un medicamento, con arreglo al artículo 11 de la Directiva 65/65, si no se fundamenta en nuevos datos científicos o informaciones, tal como ya se ha declarado (véanse los apartados 192 a 195 *supra*).
- 212 Además, y en cualquier caso, el Tribunal de Primera Instancia señala que ningún criterio nuevo de apreciación de la eficacia de un medicamento en el tratamiento de la obesidad se desprende de las líneas directrices del CEF ni tampoco de las directrices nacionales mencionadas en los dictámenes del CEF de 31 de agosto de 1999.
- 213 Tal como subrayan las demandantes, el CEF indicó expresamente en sus líneas directrices que éstas deben interpretarse «en relación con el anexo de la Directiva 75/318» y que, por esta razón, se remiten a los estudios clínicos cuyos resultados acompañan obligatoriamente a las solicitudes iniciales de AC de los medicamentos utilizados en el control del peso, presentadas con arreglo al artículo 4 de la Directiva 65/65. Así pues, según admite la Comisión, en el caso de autos únicamente son pertinentes las consideraciones generales relativas al tratamiento de la obesidad, contenidas en aquellas líneas directrices.

- 214 En dichas consideraciones generales, el CEF no menciona ningún criterio de eficacia distinto del aplicado en 1996. En efecto, el CEF subraya que la obesidad es un estado clínico crónico que habitualmente requiere una terapia a largo plazo para conseguir una pérdida de peso y lograr mantenerla. El CEF añade que «el tratamiento de la obesidad debe ser significativo en el aspecto clínico y tener por objeto la pérdida de peso duradera para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a dicha afección». Ahora bien, este pasaje, que confirma, según las observaciones escritas comunicadas por la Comisión, previa consulta al CEF y en respuesta a una pregunta escrita del Tribunal de Primera Instancia, que las líneas directrices consagran el criterio de eficacia a largo plazo aplicado en el caso presente, no contiene ningún elemento nuevo en relación con el pasaje del informe de evaluación de 18 de julio de 1996 en el que dicho Comité ya había declarado lo siguiente:

«el objetivo del tratamiento de la obesidad debe ser lograr una pérdida de peso duradera y clínicamente pertinente, que sea idónea para reducir los factores de riesgo cardiovascular, con vistas a prevenir la morbilidad y la mortalidad».

- 215 En realidad, en sus líneas directrices el CEF pasa revista a las diferentes opciones terapéuticas, tanto no farmacológicas como farmacológicas (anorexígenos de acción central de tipo anfetamínico o serotoninérgico; orlistat, en curso de desarrollo en el momento de la adopción de las líneas directrices). De este modo, el citado extracto se refiere al conjunto de terapias complementarias destinadas al tratamiento de la obesidad. En la introducción a sus líneas directrices, el CEF recuerda, en particular, que la farmacoterapia se considera tan sólo un complemento de las medidas dietéticas. Por lo que se refiere más específicamente a los anorexígenos de tipo anfetamínico, de los que forman parte las sustancias consideradas en el caso de autos, el CEF subraya que «su efecto estimulante o euforizante ha sido asociado a un riesgo de abuso». En lo que atañe, más genéricamente, a los anorexígenos de acción central, el CEF indica asimismo que «se ha demostrado que una duración del tratamiento superior a tres meses y un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> aumentan el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar». De ello no deduce, sin embargo, que la imposibilidad de utilizar tales medicamentos de manera continuada, más allá de un período limitado, tenga el efecto de privarles de eficacia.

216 Por lo que se refiere a los otros tres extractos de las líneas directrices del CEF que cita asimismo la Comisión —en respuesta a la pregunta del Tribunal de Primera Instancia destinada a que se identifiquen los pasajes exactos del referido documento, así como de las otras tres directrices a las que se alude en las conclusiones científicas del CEF y que mencionan el criterio de la eficacia a largo plazo tal como se ha aplicado en el caso de autos—, es preciso hacer constar que no consagran el criterio aplicado en el caso presente. En efecto, al afirmar, en el epígrafe «Medida de la pérdida de peso», por un lado, que «otra ilustración de la importancia del efecto del tratamiento ha de facilitar la proporción de personas que reaccionan a las diversas formas de tratamiento con pérdidas de peso superiores al 10 % al término de un período de doce meses», y, por otro, que «también debe considerarse un criterio de eficacia mantener la pérdida de peso o evitar la recuperación de peso una vez alcanzado el punto de pérdida máxima [que se verifica a menudo tras cinco o seis meses de tratamiento]», el CEF se limitó claramente a dejar constancia de ciertos criterios de apreciación de la eficacia de un medicamento en el tratamiento de la obesidad, sin atribuirles carácter exclusivo. Por lo demás, en ese mismo epígrafe, el CEF había subrayado previamente que «se han observado disminuciones significativas de determinados factores de riesgo asociados a la obesidad en el caso de una pérdida de peso que suponga al menos entre el 5 % y el 10 % del peso inicial» y que «la demostración de un grado significativo de pérdida de peso de al menos un 10 % del peso de base [...] se considera un criterio válido de eficacia en los ensayos clínicos que experimentan nuevas sustancias contra la obesidad». Por último, el CEF se refirió expresamente a las pruebas clínicas que deben llevarse a cabo con vistas a la concesión de una nueva AC de un medicamento, al afirmar, en el epígrafe «Estrategia y concepción de las pruebas clínicas», lo siguiente: «en la actualidad, se exigen pruebas que documenten el efecto del tratamiento durante al menos un año, pero a un solicitante que intentara demostrar el efecto de la pérdida de peso sobre la morbilidad y la mortalidad se le exigiría un estudio prospectivo más largo». Por lo tanto, contrariamente a las alegaciones de la Comisión, esta última recomendación carece de toda pertinencia en el caso de autos.

217 Por su parte, las tres directrices nacionales mencionadas en los dictámenes del CEF de 31 de agosto de 1999 tienen por objeto exponer las prácticas clínicas idóneas en el tratamiento de la obesidad, a la vista de las pruebas recabadas. Sin embargo, los pasajes de esas directrices que la Comisión cita en respuesta a la mencionada pregunta del Tribunal de Primera Instancia tampoco confirman el criterio de la eficacia a largo plazo de los medicamentos aplicado en el caso de

autos. Los extractos de la directriz del Royal College of Physicians que invoca la demandada insisten en el carácter crónico de la obesidad e indican que «los programas de tratamiento deben inscribirse a largo plazo y, si es posible, durar toda la vida, y deben incluir medidas para prevenir las recaídas». Tales programas se refieren manifiestamente a todas las terapias aplicadas en el tratamiento de esta afección. Pueden incluir un tratamiento con medicación, el cual sólo constituye, sin embargo, según la Decisión de 9 de diciembre de 1996, un tratamiento complementario de segunda intención.

- 218 Del mismo modo, los pasajes de la directriz de la American Society for Clinical Nutrition citados por la Comisión versan indiscutiblemente sobre el tratamiento global de la obesidad y no se refieren de manera específica a la apreciación de la eficacia de los medicamentos. Por lo demás, esta directriz recuerda que la farmacoterapia constituye únicamente un tratamiento complementario de segunda intención.
- 219 Por último, en la directriz escocesa, de noviembre de 1996, la definición preliminar del concepto de «mantenimiento de peso», según la cual «debe entenderse que esta expresión significa el mantenimiento a largo plazo, es decir, durante más de dos años, del peso corporal alcanzado tras el período de pérdida de peso», se refiere de manera genérica al conjunto de terapias que se aplican en el tratamiento de la obesidad. No permite llegar a la conclusión de que el mantenimiento de peso, durante tal período, constituye el criterio de apreciación de la eficacia de los medicamentos en el tratamiento de la obesidad. Por otra parte, en el epígrafe «Selección de medicamento y duración del tratamiento», en el que se contempla el uso a largo plazo de los medicamentos, la directriz expone que numerosos medicamentos más antiguos dieron lugar a usos abusivos, que algunos presentaban una acción de tipo anfetamínico que producía dependencia y que «el grupo encargado del seguimiento de la directriz [Guideline Development Group] considera que los referidos medicamentos no deberían utilizarse hasta que hubieran sido objeto de una evaluación separada en el marco de una utilización prolongada (superior a un año)». Así pues, situado en su contexto, este pasaje que invoca la Comisión se refiere más específicamente a la evaluación de las reacciones adversas que las sustancias examinadas provocan en caso de uso prolongado. En el mismo epígrafe, la directriz había enunciado previamente que

el mencionado grupo consideraba que limitar una farmacoterapia a un período máximo de tres meses era inapropiado y que una terapia continuada podía estar justificada, al tiempo que indicaba expresamente que, sin embargo, esta cuestión seguía siendo objeto de debate. Por lo tanto, esta directriz no autoriza a llegar a la conclusión de que existe un supuesto consenso médico favorable al criterio de la eficacia a largo plazo, tal como se aplicó en el caso de autos. Además, la directriz no menciona, para justificar el carácter inapropiado de un tratamiento con medicación limitado a tres meses, ningún nuevo dato o información que no hubiera estado disponible en 1996.

- 220 En tales circunstancias, al no existir nuevos datos científicos o informaciones referentes a la apreciación de la eficacia de las sustancias consideradas, el artículo 11 de la Directiva 65/65 se oponía a que la autoridad competente modificara la apreciación positiva que había emitido en 1996 acerca de la eficacia de las sustancias consideradas. De ello se deduce que, en cualquier caso, las Decisiones impugnadas infringen lo dispuesto en dicho artículo.
- 221 Las Decisiones impugnadas deben ser anuladas en la medida en que se refieren a los medicamentos comercializados por las demandantes.

## Costas

- 222 A tenor del artículo 87, apartado 2, del Reglamento de Procedimiento, la parte que pierda el proceso será condenada en costas, si así lo hubiera solicitado la otra parte. Por haber sido desestimados los motivos formulados por la demandada, ésta deberá cargar con todas las costas, incluidas las causadas en los procedimientos sobre medidas provisionales, con arreglo a las pretensiones de las demandantes.

En virtud de todo lo expuesto,

**EL TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA (Sala Segunda ampliada)**

decide:

- 1) Anular las Decisiones de la Comisión de 9 de marzo de 2000 [C(2000) 452, C(2000) 453 y C(2000) 608] en la medida en que se refieren a los medicamentos comercializados por las demandantes.**
  
- 2) La Comisión cargará con todas las costas, incluidas las causadas en el marco de los procedimientos sobre medidas provisionales.**

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Pronunciada en audiencia pública en Luxemburgo, a 26 de noviembre de 2002.

El Secretario

El Presidente

H. Jung

R.M. Moura Ramos

II - 5030

## Índice

Marco jurídico .....	II-4951
Directiva 65/65/CEE .....	II-4951
Directiva 75/318/CEE .....	II-4953
Directiva 75/319/CEE .....	II-4954
Código comunitario de medicamentos de uso humano .....	II-4957
Antecedentes de hecho del litigio .....	II-4958
Decisión C(96) 3608 final/1 de la Comisión, de 9 de diciembre de 1996 .....	II-4960
Decisión C(2000) 453, relativa a la retirada de las AC de medicamentos que contengan anfepramona, Decisión impugnada en los asuntos T-74/00, T-76/00 y T-141/00 ....	II-4965
Decisión C(2000) 452, relativa a la retirada de las AC de medicamentos que contengan fentermina, Decisión impugnada en los asuntos T-132/00 y T-137/00 .....	II-4972
Decisión C(2000) 608, relativa a la retirada de las AC de los medicamentos que contengan, entre otras sustancias, clobenzorex, fenproporex y norpseudoefedrina, Decisión impugnada en los asuntos T-83/00, T-84/00 y T-85/00 .....	II-4975
Procedimiento .....	II-4978
Pretensiones de las partes .....	II-4981
Fundamentos de Derecho .....	II-4985
1. Sobre el motivo basado en la incompetencia de la Comisión para adoptar las Decisiones impugnadas .....	II-4986
Motivos y alegaciones de las partes .....	II-4986
Apreciación del Tribunal de Primera Instancia .....	II-4992
Régimen jurídico de las AC de los medicamentos a que se refieren las Decisiones impugnadas a la luz de los principios del Derecho transitorio .....	II-4992
Alcance jurídico de la controversia relativa a la incidencia de la Decisión de 9 de diciembre de 1996 .....	II-4994
Autoridad competente para resolver, previo dictamen del CEF, sobre la base del artículo 12 de la Directiva 75/319 .....	II-4996
Calificación de las AC nacionales armonizadas por los Estados miembros previo dictamen del CEF emitido de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319 .....	II-5003

2. Sobre la interpretación de los requisitos para la retirada de las AC de medicamentos, enunciados en el artículo 11 de la Directiva 65/65 .....	II- 5006
Exposición sucinta de las alegaciones de las partes .....	II- 5006
Apreciación del Tribunal de Primera Instancia .....	II- 5011
Criterios para retirar una AC y régimen probatorio .....	II- 5011
— Atención exclusiva a las consideraciones relativas a la protección de la salud en las decisiones en materia de autorización de medicamentos ....	II- 5012
— Nueva evaluación del balance riesgos/beneficios a la vista de datos nuevos .....	II- 5013
— Régimen probatorio en relación con el principio de cautela .....	II- 5014
Examen de las Decisiones impugnadas .....	II- 5019
Costas .....	II- 5029