

SENTENZA DEL TRIBUNALE (Seconda Sezione ampliata)

26 novembre 2002 \*

Nelle cause riunite T-74/00, T-76/00, da T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00,

**Artegodan GmbH**, con sede in Lüchow (Germania), rappresentata dall'avv. U. Doepner, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-74/00,

**Bruno Farmaceutici SpA**, con sede in Roma,

**Essential Nutrition Ltd**, con sede in Brough (Regno Unito),

**Hoechst Marion Roussel Ltd**, con sede in Denham (Regno Unito),

**Hoechst Marion Roussel SA**, con sede in Bruxelles (Belgio),

**Marion Merell SA**, con sede in Puteaux (Francia),

**Marion Merell SA**, con sede in Barcellona (Spagna),

\* Lingua processuale: il tedesco, l'inglese e il francese.

**Sanova Pharma GmbH**, con sede in Vienna (Austria),

**Temmler Pharma GmbH & Co. KG**, con sede in Marburg (Germania),

rappresentate dagli avv.ti B. Sträter e M. Ambrosius, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrenti nella causa T-76/00,

**Schuck GmbH**, con sede in Schwaig (Germania), rappresentata dagli avv.ti B. Sträter e M. Ambrosius, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-83/00,

**Laboratórios Roussel L<sup>da</sup>**, con sede in Mem Martins (Portogallo), rappresentata dagli avv.ti B. Sträter e M. Ambrosius, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nelle cause T-84/00 e T-85/00,

**Laboratoires Roussel Diamant SARL**, con sede in Puteaux (Francia), rappresentata dagli avv.ti B. Sträter e M. Ambrosius, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-84/00,

**Roussel Ibérica SA**, con sede in Barcellona (Spagna), rappresentata dagli avv.ti B. Sträter e M. Ambrosius, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-85/00,

**Gerot Pharmazeutika GmbH**, con sede in Vienna (Austria), rappresentata dall'avv. K. Grigkar, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-132/00,

**Cambridge Healthcare Supplies Ltd**, con sede in Norfolk (Regno Unito), rappresentata dai sigg. D. Vaughan, K. Bacon, barristers, e S. Davis, solicitor, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-137/00,

**Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA**, con sede in Bruxelles, rappresentata dagli avv.ti L. Defalque e X. Leurquin, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente nella causa T-141/00,

contro

**Commissione delle Comunità europee**, rappresentata dai sigg. H. Støvlbæk e R. Wainwright, in qualità di agenti, assistiti dall'avv. B. Wägenbaur, con domicilio eletto in Lussemburgo,

convenuta,

aventi ad oggetto una domanda di annullamento delle decisioni della Commissione 9 marzo 2000 concernenti la revoca delle autorizzazioni di immissione in commercio dei medicinali per uso umano contenenti, per quanto riguarda le cause T-74/00, T-76/00 e T-141/00, «amfepramone» [C(2000) 453], per quanto riguarda le cause da T-83/00 a T-85/00, in particolare «norpseudoefedrina», «clobenzorex» e «fenproporex» [C(2000) 608] e, per quanto riguarda le cause T-132/00 e T-137/00, «fentermina» [C(2000) 452],

IL TRIBUNALE DI PRIMO GRADO  
DELLE COMUNITÀ EUROPEE (Seconda Sezione ampliata),

composto dal sig. R.M. Moura Ramos, presidente, dalla sig.ra V. Tiili, dai sigg. J. Pirrung, P. Mengozzi e A.W.H. Meij, giudici,

cancelliere: sig.ra D. Christensen, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito alla trattazione orale del 7 e 8 maggio 2002,

ha pronunciato la seguente

**Sentenza**

**Contesto giuridico**

*Direttiva 65/65/CEE*

- <sup>1</sup> Il 26 gennaio 1965, il Consiglio ha adottato la direttiva 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali (GU 1965, n. 22, pag. 369). Tale direttiva è stata modificata a più riprese, segnatamente dalle direttive del Consiglio 26 ottobre 1983, 83/570/CEE (GU L 332, pag. 1), e 14 giugno 1993, 93/39/CEE (GU L 214,

pag. 22; in prosieguo: la «direttiva 65/65», come modificata). L'art. 3 di questa direttiva enuncia il principio secondo cui nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza autorizzazione preventiva rilasciata dall'autorità competente di tale Stato membro ai sensi della detta direttiva o senza che sia stata rilasciata un'autorizzazione secondo quanto disposto dal regolamento (CEE) del Consiglio 22 luglio 1993, n. 2309, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 214, pag. 1).

- 2 L'art. 4 della direttiva 65/65 stabilisce, in particolare, che, per ottenere il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (in prosieguo: l'«AIC») prevista dall'art. 3, il responsabile di detta immissione in commercio presenta una domanda all'autorità competente dello Stato membro. Ai sensi dell'art. 5, la detta autorizzazione è rifiutata quando risulta che la specialità farmaceutica è nociva nelle normali condizioni d'impiego, oppure che il suo effetto terapeutico manca o è stato insufficientemente giustificato dal richiedente, oppure che il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata, o qualora la documentazione e le informazioni presentate a corredo della domanda non siano conformi alle disposizioni dell'art. 4. Ai sensi dell'art. 4 ter della direttiva 65/65, quando un'AIC è rilasciata in forza dell'art. 3, l'autorità competente dello Stato membro interessato informa il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale che essa approva il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'art. 4, secondo comma, punto 9, e il cui contenuto è definito all'art. 4 bis.
  
- 3 L'art. 10, n. 1, della direttiva 65/65 prevede che l'autorizzazione è valida cinque anni ed è rinnovabile per periodi quinquennali dopo l'esame, da parte dell'autorità competente, di un fascicolo in cui figurano, in particolare, lo stato dei dati della farmacovigilanza e le altre informazioni pertinenti per la sorveglianza del medicinale.

4 L'art. 11, primo comma, della direttiva 65/65 dispone quanto segue:

«Le autorità competenti degli Stati membri sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale, allorché risulti che la specialità medicinale è nociva nelle normali condizioni d'impiego, allorché manchi l'effetto terapeutico, o allorché la specialità non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'effetto terapeutico manca quando risulta che la specialità medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici».

5 Ai sensi dell'art. 21 della direttiva 65/65, l'AIC può essere rifiutata, sospesa o revocata solamente per i motivi enunciati nella direttiva stessa.

### *Direttiva 75/318/CEE*

6 La direttiva del Consiglio 20 maggio 1975, 75/318/CEE, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali (GU L 147, pag. 1), la quale è stata modificata a più riprese, in particolare dalle direttive 83/570 e 93/39 (in prosieguo: la «direttiva 75/318», come modificata), stabilisce le regole comuni per la sperimentazione di cui all'art. 4, secondo comma, punto 8, della direttiva 65/65 e precisa le informazioni che debbono essere presentate a corredo della domanda di AIC di un medicinale ai sensi dei punti 3, 4, 6 e 7 del medesimo comma.

7 Il settimo e l'ottavo 'considerando' di tale direttiva recitano come segue:

«considerando che i concetti di “nocività” e di “effetto terapeutico” di cui all'art. 5 della direttiva 65/65/CEE possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; che dai documenti e dalle informazioni che debbono essere uniti alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio deve risultare l'aspetto favorevole dell'equilibrio tra efficacia e rischi potenziali; che, in mancanza di ciò, la domanda deve essere respinta;

considerando che la valutazione della nocività e dell'effetto terapeutico può evolvere in seguito a nuove scoperte e che le norme e protocolli dovranno essere adattati al progresso scientifico».

#### *Direttiva 75/319/CEE*

8 La seconda direttiva del Consiglio 20 maggio 1975, 75/319/CEE, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU L 147, pag. 13), modificata a più riprese, in particolare dalle direttive 83/570 e 93/39 (in prosieguo: la «direttiva 75/319», come modificata), prevede, al capitolo III, una procedura di mutuo riconoscimento delle AIC nazionali (art. 9) accompagnata da procedure arbitrali comunitarie.

9 Tale direttiva prevede espressamente il deferimento al comitato per le specialità medicinali (Committee for Proprietary Medicinal Products, in prosieguo: il «CPMP») dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'art. 13, qualora uno Stato membro ritenga, nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento prevista dall'art. 9, che vi siano fondati motivi di presumere che l'autorizzazione del medicinale interessato presenti un rischio per la salute e qualora gli Stati membri non pervengano a un accordo nel termine prescritto (art. 10 della detta direttiva), in caso di decisioni divergenti degli Stati membri in merito alla concessione, alla sospensione o alla revoca delle autorizzazioni nazionali (art. 11), e in casi particolari aventi interesse comunitario (art. 12). Peraltro, essa sottopone espressamente la modifica, la sospensione o la revoca delle AIC rilasciate conformemente alle disposizioni del capitolo III all'applicazione delle procedure di cui agli artt. 13 e 14 (artt. 15 e 15 bis). Infine, all'art. 15 ter, essa prevede l'applicazione per analogia degli artt. 15 e 15 bis ai medicinali autorizzati dagli Stati membri, previo parere del CPMP emesso anteriormente al 1° gennaio 1995, in conformità dell'art. 4 della direttiva del Consiglio 22 dicembre 1986, 87/22/CEE, sul ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia (GU L 15, pag. 38). Nel caso di specie, presentano un interesse particolare le procedure di cui agli artt. 12 e 15 bis della direttiva 75/319.

10 L'art. 12 della direttiva 75/319 così dispone:

«In casi particolari aventi interesse comunitario, gli Stati membri o la [Commissione] oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione possono adire il [CPMP] ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 13 prima che sia stata presa una decisione su una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sulla sospensione o revoca di un'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modifica delle condizioni di autorizzazione rivelatasi necessaria in particolare per tener conto delle informazioni raccolte (...) [nell'ambito del sistema di farmacovigilanza previsto] al capitolo V bis.

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione sottoposta per parere al comitato e ne informano il responsabile dell'immissione in commercio.

Gli Stati membri e il responsabile dell'immissione in commercio trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione».

11 L'art. 15 bis della direttiva 75/319 enuncia quanto segue:

«1. Se uno Stato membro ritiene necessario, per la tutela della sanità pubblica, modificare le condizioni di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata conformemente alle disposizioni del presente capitolo, oppure sospendere o revocare l'autorizzazione, esso ne informa immediatamente il [CPMP], ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 13 e 14.

2. Fatto salvo il disposto dell'articolo 12, in casi eccezionali, quando è indispensabile un provvedimento urgente a tutela della sanità pubblica, e fino a quando non sia stata presa una decisione definitiva, uno Stato membro può sospendere l'immissione in commercio e l'uso della specialità medicinale interessata nel suo territorio. Esso informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno feriale successivo, dei motivi che lo hanno indotto a prendere tale decisione».

12 L'art. 13 della direttiva 75/319 disciplina la procedura innanzi al CPMP, il quale emette un parere motivato. Il n. 5 di tale articolo prevede che l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali trasmette il parere definitivo del CPMP agli Stati

membri, alla Commissione e al responsabile dell'immissione in commercio unitamente ad una relazione contenente la valutazione del medicinale e la motivazione delle conclusioni raggiunte.

L'art. 14 della medesima direttiva disciplina la procedura decisionale comunitaria. Ai sensi del n. 1, primo comma, entro trenta giorni dalla ricezione del parere del CPMP, la Commissione elabora un progetto di decisione riguardante la domanda, tenendo conto della normativa comunitaria. Ai sensi del n. 1, terzo comma, «[q]ualora eccezionalmente il progetto di decisione si discosti dal parere dell'[A]genzia [europea di valutazione dei medicinali], la Commissione allega le precise motivazioni delle differenze».

La decisione definitiva è adottata ai sensi della procedura di regolamentazione disciplinata dagli artt. 5 e 7 della decisione del Consiglio 28 giugno 1999, 1999/468/CE, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione (GU L 184, pag. 23). Nell'ambito di tale procedura, la Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano, istituito all'art. 2 ter della direttiva 75/318.

### *Codice comunitario dei medicinali per uso umano*

- 13 Tutte le direttive relative ai medicinali per uso umano, che disciplinano la «procedura comunitaria decentrata», in particolare le direttive 65/65, 75/318 e 75/319, sono state oggetto di una codificazione ad opera della direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio 6 novembre 2001, 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311, pag. 67; in prosieguo: il «codice»). Sebbene il codice non fosse ancora in vigore al momento dell'adozione delle decisioni impugnate, ove occorra, si deve tenerne conto. Siccome il codice ripropone in un insieme meglio strutturato, senza modificarle, le disposizioni delle direttive 65/65 e 75/319, l'analisi sistematica delle disposizioni del capitolo III di quest'ultima direttiva s'inserisce nel contesto di tale codice.

## Fatti all'origine della controversia

- 14 Le ricorrenti sono titolari di AIC, inizialmente rilasciate dalle competenti autorità nazionali, per medicinali contenenti sostanze anoressizzanti «anfetaminiche». Tali anoressizzanti ad azione centrale — cioè che agiscono a livello di sistema nervoso centrale — accelerano il senso di sazietà e sono usati in alcuni Stati membri da molti anni per il trattamento dell'obesità.
- 15 Le ricorrenti nelle cause T-74/00, T-76/00 e T-141/00 sono titolari di AIC per medicinali che contengono amfepramone. Le ricorrenti nelle cause T-83/00, T-84/00 e T-85/00 sono beneficiarie, rispettivamente, di AIC per medicinali contenenti norpseudofedrina, clobenzorex e fenproporex. Le ricorrenti nelle cause T-132/00 e 137/00 sono titolari di AIC per medicinali contenenti fentermina.
- 16 Il 9 marzo 2000 la Commissione ha adottato, in forza dell'art. 15 bis della direttiva 75/319, tre decisioni (in prosieguo: le «decisioni impugnate»), concernenti la revoca delle AIC dei medicinali per uso umano che contengono, rispettivamente, fentermina [decisione C(2000) 452], amfepramone [decisione C(2000) 453], nonché le sostanze «clobenzorex», «fenbutrazato», «fenproporex», «mazindolo», «mefenorex», «norpseudofedrina», «fenmetrazina», «fendimetrazina» o «propilesedrina» [decisione C(2000) 608]. All'art. 1 del dispositivo di ognuna di tali decisioni, la Commissione ordina agli Stati membri di revocare «le autorizzazioni nazionali di immissione in commercio di cui all'articolo 3, primo comma, della direttiva 65/65, che si riferiscono ai medicinali [contenenti la sostanza o le sostanze in parola] elencati all'allegato I» della decisione. Essa motiva tale revoca, all'art. 2 di ognuna delle decisioni impugnate, rinviando alle conclusioni scientifiche annesse al parere definitivo del CPMP 31 agosto 1999 relativo a ciascuna sostanza e allegate alla decisione (allegato II). Essa impone agli Stati membri interessati, all'art. 3 di ognuna delle decisioni impugnate, di conformarsi alla decisione entro un termine di trenta giorni dalla notifica.

- 17 Le sostanze anoressizzanti di cui alle dette decisioni erano già state oggetto della decisione della Commissione 9 dicembre 1996, C(96) 3608 def./1, concernente l'AIC dei medicinali per uso umano contenenti le sostanze seguenti: clobenzorex, norpseudoefedrina, fentermina, fenproporex, mazindolo, amfepramone, fendimetrazina, fenmetrazina, mefenorex (in prosieguo: la «decisione 9 dicembre 1996»), a seguito del parere del CPMP adito ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319 (v., *infra*, punti 20-25). Le decisioni impugnate sono state adottate a seguito di un riesame di tali sostanze, ai sensi dell'art. 15 bis della medesima direttiva, su richiesta di numerosi Stati membri.
- 18 Secondo quanto risposto dalle ricorrenti a un quesito scritto del Tribunale, il periodo di validità di cinque anni — definito dall'art. 10, n. 1, della direttiva 65/65 — delle AIC di taluni fra i medicinali che esse commercializzano e che sono contemplati nelle decisioni impugnate era scaduto prima dell'adozione di tali decisioni. Durante l'udienza, le ricorrenti hanno tuttavia precisato che, al momento di tale adozione, le dette autorizzazioni erano oggetto di procedure di rinnovo presso le autorità competenti degli Stati membri interessati. Tali procedure sono state interrotte per effetto delle decisioni impugnate. Le AIC resterebbero quindi valide, ai sensi delle normative nazionali applicabili, in attesa dell'adozione delle decisioni relative alle domande di rinnovo. Tali dichiarazioni non sono state contestate dalla Commissione.
- 19 All'udienza le ricorrenti hanno tuttavia aggiunto che, nel frattempo, le AIC per i medicinali di cui trattasi nel caso di specie sono state sospese o revocate in esecuzione delle decisioni impugnate, da parte delle autorità competenti degli Stati membri interessati. Esse hanno confermato, rispondendo a un quesito del Tribunale, che, in caso di annullamento delle decisioni impugnate per incompetenza della Commissione, la ripresa, se del caso, della commercializzazione dei medicinali in parola sarebbe subordinata all'adozione di decisioni positive da parte delle competenti autorità nazionali.

*Decisione della Commissione 9 dicembre 1996, C(96) 3608 def./1*

- 20 Il 17 maggio 1995 la Repubblica federale di Germania adiva il CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319, manifestando le sue preoccupazioni quanto ai rischi presentati da determinati anoressizzanti che agiscono per via centrale. La domanda riguardava, da una parte, gli anoressizzanti «anfetaminici», commercializzati dalle ricorrenti, che aumentano la neurotrasmissione a livello di neurotrasmettitori (catecolamina) e che solitamente producono un effetto stimolante e, dall'altra, gli anoressizzanti serotoninergici, i quali agiscono aumentando la liberazione e inibendo la ricaduta della serotonina, e che non hanno effetti stimolanti o euforizzanti. L'autorità nazionale competente sospettava che tali medicinali provocassero un'ipertensione arteriosa polmonare primitiva (in prosieguo: la «PPH»).
- 21 Il CPMP avviava la procedura prevista dall'art. 13 della direttiva 75/319 al fine di esaminare queste due categorie di anoressizzanti.
- 22 Nella sua relazione di valutazione scientifica 5 febbraio 1996, il relatore, dott. Le Courtois, ha analizzato il rapporto rischi/benefici degli anoressizzanti. In tale contesto egli, da una parte, rilevava il rischio di PPH, «spesso ad esito letale», nonché il fatto che gli anoressizzanti, associati a una dieta, provocano una perdita di peso da 3 a 4 kg e «sono spesso prescritti per un fine estetico a giovani donne che non sono realmente obese». Ne desumeva che talune misure restrittive sull'uso degli anoressizzanti erano giustificate poiché, in mancanza di misure del genere, «i rischi connessi all'uso di anoressizzanti supererebbero palesemente il beneficio terapeutico». Dall'altra parte, egli sottolineava che «quando l'obesità è talmente grave da ridurre la speranza di vita del paziente, l'aggiunta di un trattamento farmacologico è necessaria, nel contesto di un approccio globale che include misure dietetiche, una psicoterapia, esercizio fisico. Gli anoressizzanti

oggi rappresentano il solo trattamento farmacologico disponibile, e quindi sono indicati nel trattamento dell'obesità». Il dott. Le Courtois concludeva auspicando un'armonizzazione di taluni dati contenuti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativamente ai medicinali di cui trattasi.

- 23 Il 17 luglio 1996 il CPMP emetteva tre pareri definitivi relativi rispettivamente all'amfepramone, alla fentermina e al terzo gruppo di sostanze «anfetaminiche» interessate, composto, in particolare, dal clobenzorex, dal fenproporex e dalla norpseudoefedrina. Esso raccomandava il mantenimento delle AIC, accompagnato da una serie di modifiche relative ai riassunti delle caratteristiche del prodotto per i medicinali contenenti tali sostanze.
- 24 Nella sua relazione di valutazione 18 luglio 1996, relativa a tutte le sostanze anoressizzanti, il CPMP spiegava segnatamente, in sostanza, che lo studio internazionale sulla PPH (in prosieguo: lo «studio IPPH»), già oggetto di una relazione datata 7 marzo 1995, aveva accertato l'esistenza di un nesso di causalità tra l'assunzione di anoressizzanti e la comparsa di PPH. Il rischio di PPH aumenterebbe qualora la durata del trattamento ecceda i tre mesi. Il CPMP precisava che i casi riportati mostravano che «si tratta di un effetto di classe» riguardante tutti gli anoressizzanti. Per quanto concerne l'efficacia di tali sostanze, il CPMP rilevava che la perdita di peso ottenuta dopo un trattamento a breve termine andava mediamente dai 2 ai 5 kg, che l'efficacia a lungo termine non era stata dimostrata e che immediatamente dopo l'interruzione del trattamento farmacologico si verificava un aumento di peso. Date queste circostanze, esso riteneva che il rapporto rischi/benefici presentato dalle sostanze anoressizzanti fosse favorevole, a condizione che venisse modificato il riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo ai medicinali in parola.
- 25 Tale procedimento conduceva all'adozione della decisione 9 dicembre 1996 che si basa espressamente sull'art. 14 della direttiva 75/319. Conformemente ai pareri del CPMP 17 luglio 1996, la Commissione intima agli Stati membri interessati di

modificare determinati dati clinici figuranti nei riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati al momento della concessione delle AIC dei medicinali di cui trattasi. Essa impone di menzionare le seguenti indicazioni cliniche:

«Indicazioni terapeutiche:

Terapia complementare alla dieta in pazienti obesi con BMI superiore od uguale a 30 kg/m<sup>2</sup> che non abbiano risposto alla sola restrizione dietetica.

Nota: per quanto riguarda la perdita di peso, sono stati dimostrati esclusivamente gli effetti a breve termine. Non sono ancora disponibili dati significativi su eventuali variazioni di morbilità o mortalità».

«Posologia e metodi di somministrazione:

Si raccomanda di seguire la cura sotto la sorveglianza di medici specializzati nel trattamento dell'obesità. (...)

Il controllo dell'obesità deve essere affrontato adottando un'impostazione globale che preveda il ricorso a metodi nutrizionali, medici e psicoterapeutici. (...)

La durata del trattamento varia da 4 a 6 settimane e non deve comunque prolungarsi al di là dei tre mesi».

«Controindicazioni

- Ipertensione arteriosa polmonare.
  
- Ipertensione arteriosa grave.
  
- Anamnesi, passata o presente, di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari.
  
- Anamnesi, passata o presente, di malattie psichiatriche, incluse l'anoressia nervosa e la depressione.
  
- Propensione all'abuso di medicinali, alcolismo manifesto.
  
- Ragazzi al di sotto dei 12 anni.

La terapia medica associata ad altri agenti anoressizzanti ad azione centrale è controindicata a causa del grave rischio di ipertensione arteriosa polmonare potenzialmente letale».

«Avvertenze particolari e precauzioni nell'uso:

Sono stati segnalati casi di ipertensione arteriosa polmonare grave, spesso letale, in pazienti curati con anoressizzanti [di questo tipo]. Uno studio epidemiologico ha mostrato che (...) l'uso di anoressizzanti è fortemente associato con un aumentato rischio di questa reazione avversa. Tenuto conto di questa possibilità rara ma potenzialmente grave (...) è necessario attenersi strettamente alle indicazioni sul trattamento e sulla sua durata massima (...).

«Effetti non desiderati:

(...) ipertensione arteriosa polmonare (...) L'apparire o l'aggravarsi della dispnea da sforzo è spesso il primo segnale clinico: sospendere immediatamente il trattamento e indirizzare il paziente a un servizio specialistico (...).

Effetti sul sistema nervoso centrale:

- l'uso prolungato di quest[e] sostanze è associato al rischio di assuefazione farmacologica [diminuzione dell'efficacia], farmacodipendenza e sindrome da astinenza;
  
- gli effetti non desiderati più frequentemente segnalati sono: reazione psicotiche o psicosi, depressione, nervosismo, agitazione, disturbi del sonno, vertigini;

— sono stati segnalati casi di convulsioni.

Effetti sul sistema cardiovascolare:

— le reazioni più frequentemente segnalate sono: tachicardia, palpitazioni, ipertensione, dolori sternali;

— sono stati segnalati alcuni rari casi di incidenti cardiovascolari o cerebrovascolari in pazienti trattati con agenti anoressizzanti, in particolare: ischemia cerebrale, angina, infarto miocardico, insufficienza cardiaca e arresto cardiaco».

*Decisione C(2000) 453, concernente la revoca delle AIC dei medicinali che contengono amfepramone, impugnata nelle cause T-74/00, T-76/00 e T-141/00*

26 Con lettera 7 novembre 1997 il Ministero belga degli Affari sociali, della Sanità e dell'Ambiente segnalava al CPMP numerosi casi di disfunzioni della valvola cardiaca osservati in pazienti trattati con medicinali contenenti fenfluramina, in monoterapia o associati a medicinali contenenti fentermina e amfepramone. Il 22 ottobre 1997 era già stata avviata una procedura ai sensi dell'art. 15 bis della direttiva 75/319 per quanto riguarda la fenfluramina e la dexfenfluramina. Il governo belga chiedeva di conseguenza di avviare una procedura del genere relativamente all'amfepramone e alla fentermina.

27 Il 19 novembre 1997 il CPMP avviava la procedura prevista dall'art. 13 della direttiva 75/319 relativamente all'amfepramone usato in monoterapia.

28 Dal 12 al 14 maggio 1998, il progetto di prima relazione scientifica sull'amfepramone (relazione Picon/Abadie) veniva discusso in seno al gruppo di lavoro «farmacovigilanza», composto da esperti nazionali in materia di farmacovigilanza e incaricato di consigliare il CPMP sulle questioni relative alla sicurezza dei medicinali (la vigilanza farmacologica). Nella sua relazione al CPMP, tale gruppo di lavoro conclude:

«(...) non si è potuto stabilire un nesso di causalità tra la comparsa di insufficienze valvolari cardiache e l'uso dell'amfepramone. Dal confronto col precedente parere del CPMP risulta che l'efficacia è rimasta invariata. Il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti amfepramone non è cambiato».

29 La relazione Picon/Abadie, stilata il 4 giugno 1998, enuncia:

«Non vi sono prove cliniche, epidemiologiche o sperimentali di un qualsiasi nesso tra l'amfepramone e la comparsa di un'insufficienza valvolare cardiaca. (...) L'efficacia dell'amfepramone nel trattamento dell'obesità resta invariata (...)».

30 Con lettera 27 luglio 1998 il CPMP invitava i titolari di AIC di medicinali contenenti amfepramone e fentermina a presentare le proprie osservazioni in particolare sul rapporto rischi/benefici di tali medicinali, alla luce della «Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs used in Weight Control» approvata dal CPMP nel dicembre 1997 ed entrata in vigore nel giugno 1998 (orientamenti sugli studi clinici di medicinali utilizzati nell'ambito del controllo del peso; in prosieguo: gli «orientamenti del CPMP»).

- 31 In occasione della sua riunione del 17 settembre 1998, il CPMP decideva di continuare le due procedure relative rispettivamente all'amfepramone e alla fentermina separatamente, ma contemporaneamente alla procedura avviata lo stesso giorno relativamente, in particolare, al clobenzorex, al fenproporex e alla norpseudofedrina (v., infra, punto 62). Nella sua relazione 31 agosto 1999 sulla fentermina (v., infra, punto 55), il CPMP giustifica tale decisione dichiarando, da una parte, che i medicinali sono solo uno dei fattori nel trattamento dell'obesità e che, dall'altra, tutte le sostanze in esame presentano le stesse caratteristiche farmacologiche e hanno le stesse indicazioni.
- 32 Nell'aprile 1999 veniva elaborata una nuova relazione ad integrazione della relazione Picon/Abadie (relazione Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond). Quest'ultima conclude:

«l'amfepramone non soddisfa i criteri di una terapia efficace nel trattamento dell'obesità. A causa del rischio di assuefazione e di dipendenza fisiologica, l'amfepramone può essere utilizzato solo per un tempo inferiore a tre mesi, circostanza che è in contrasto con gli attuali orientamenti, i quali raccomandano un trattamento di lunga durata. A causa dell'inefficacia terapeutica e dei rischi connessi a un trattamento di lunga durata (oltre tre mesi) l'amfepramone presenta un rapporto rischi/benefici sfavorevole».

- 33 Il 12 aprile 1999 il prof. Winkler trasmetteva ai membri del CPMP un documento di lavoro che richiama il giudizio negativo del rapporto rischi/benefici delle sostanze in esame, espresso nelle relazioni di valutazione stilate per l'amfepramone (sopramenzionate), per la fentermina (v., infra, punti 47 e segg.) nonché per il clobenzorex, il fenproporex e la norpseudofedrina (v., infra, punti 61 e segg.), e sintetizza le osservazioni orali dei titolari di AIC interessati. Per quanto riguarda in particolare l'efficacia di tali sostanze, da tale documento di lavoro risulta che, nell'ambito di un primo quesito orale, i detti titolari erano stati invitati a fornire dati che dimostrassero che le sostanze in parola consentono di ottenere o una perdita di peso a lungo termine, e di conseguenza un beneficio terapeutico (cioè una riduzione di morbilità o di mortalità o un miglioramento della qualità della

vita), oppure una perdita di peso a breve termine con vantaggi a lungo termine nell'ambito di un programma di trattamento dell'obesità. D'altra parte, in tale documento, il prof. Winkler confuta l'argomento addotto dai titolari delle AIC a proposito della mancanza di nuovi sviluppi in merito alla sicurezza e all'efficacia delle sostanze in parola. Egli richiama l'evoluzione dei criteri di valutazione, basandosi sugli orientamenti del CPMP e sui nuovi orientamenti nazionali, per affermare che ormai vi è un «consenso generale» circa il fatto che il trattamento dell'obesità richiede una perdita di peso significativa a lungo termine (per oltre un anno). I medicinali contenenti sostanze del genere sarebbero quindi efficaci solo se possono essere impiegati a lungo termine o se il loro impiego a breve termine comporta una perdita di peso significativa e duratura. Inoltre, il prof. Winkler rileva che l'immissione sul mercato di nuove sostanze farmaceutiche, ovvero l'«orlistat» e la «sibutramina», apparentemente idonee a un trattamento a lungo termine, conferma che il settore degli anoressizzanti ha subito variazioni in pochi anni. Infine, egli contesta la pertinenza di due nuovi studi, lo «studio Trenker» sull'amfepramone realizzato dal prof. Rottiers (1999) e lo studio realizzato dal prof. Caterson e a., sulla fentermina, diretti a dimostrare l'efficacia a lungo termine di tali sostanze.

34 Il 22 aprile 1999, il CPMP emetteva il suo parere (CPMP/969/99) sulla valutazione scientifica dei medicinali contenenti amfepramone e raccomandava la revoca delle AIC di tali medicinali.

35 Le ricorrenti hanno presentato ricorso amministrativo davanti al CPMP avverso tale parere ai termini dell'art. 13, n. 4, seconda frase, della direttiva 75/319.

36 Nella loro relazione 17 agosto 1999 sull'amfepramone, il relatore e il correlatore nella procedura di ricorso, i proff. Garattini e de Andres-Trelles, raccomandavano il ritiro dal mercato dei medicinali contenenti amfepramone. Essi sottolineavano in particolare che si possono accettare rischi molto elevati quando

sono compensati da benefici. Se il beneficio atteso è pressoché insignificante non può essere ammesso alcun livello di rischio potenzialmente grave.

37 Il 27 agosto 1999 le ricorrenti proponevano di effettuare sperimentazioni cliniche supplementari per quanto riguardava l'amfepramone.

38 Nel suo parere definitivo 31 agosto 1999 (CPMP/2163/99), il CPMP respingeva i ricorsi delle ricorrenti raccomandando, sulla base di un'analisi del rapporto rischi/benefici, di revocare le AIC dei medicinali contenenti amfepramone.

39 Nelle sue conclusioni scientifiche allegate a tale parere il CPMP constata:

«L'efficacia terapeutica per il trattamento dell'obesità richiede una riduzione significativa e a lungo termine del peso corporeo (almeno per un anno), come confermano le conoscenze scientifiche acquisite nel corso degli anni e le attuali raccomandazioni mediche; ciò è espresso (...) [negli orientamenti del CPMP], (...) [nella] linea guida scozzese (novembre 1996), [in] una linea guida del Royal College of Physicians (1998) e [in] una linea guida dell'American Society for Clinical Nutrition (1998)».

40 Il CPMP rileva che, secondo la maggior parte degli studi disponibili sull'amfepramone, tale sostanza, associata a una dieta ipocalorica, induce una perdita di peso maggiore del placebo. Tuttavia, l'effetto medio sarebbe modesto non avendo mai superato i 5,1 kg, indipendentemente dalla durata del trattamento. D'altronde, non sarebbero stati dimostrati effetti specifici su fattori di rischio dell'obesità riconosciuti. Inoltre, una volta interrotto il trattamento si verifi-

cherebbe un rapido aumento del peso e non vi sarebbero studi controllati che dimostrino che un effetto limitato a breve termine apporti un beneficio clinico nell'ambito di un programma anti-obesità. Per quanto concerne lo «studio Trenker» sull'amfepramone, esso non dimostrerebbe l'efficacia del trattamento con amfepramone per dodici mesi, considerato che, da una parte, il numero di pazienti inclusi era esiguo (29 nel gruppo amfepramone), il tasso di abbandono era stato elevato (25%) e i gruppi non erano equilibrati, e, dall'altra, che la perdita di peso era stata modesta. Il CPMP conclude: «[P]er quanto riguarda l'efficacia, si può asserire che benché attualmente l'obesità sia considerata come una malattia cronica e che il suo trattamento debba essere considerato nell'ambito di una strategia a lungo termine, l'amfepramone ha provocato solo modeste riduzioni di peso a breve termine di dubbia e non provata importanza per quanto concerne l'esito della malattia. I suoi effetti a lungo termine non sono tuttora dimostrati».

41 Quanto alla sicurezza di tale sostanza, il CPMP ricorda essenzialmente gli effetti indesiderati presi già in considerazione nella decisione 9 dicembre 1996.

42 Per quanto riguarda in particolare il rischio di PPH, esso rammenta che, nei suoi pareri 17 luglio 1996 (v., supra, punti 23 e 24), si è basato sullo studio IPPH per giungere alla conclusione che il rischio di manifestazione di PPH può essere dovuto ad un effetto di classe delle sostanze anfetaminiche. Tuttavia, la pubblicazione di ulteriori dati avrebbe mostrato che il detto studio era inconcludente sotto tale aspetto. Nel rilevare che «da segnalazioni spontanee, sono stati osservati vari casi di ipertensione polmonare primaria associata all'amfepramone», esso constata: «attualmente, in mancanza di prove epidemiologiche più formali, la possibilità di un aumento del rischio di PPH in associazione con l'amfepramone non può essere né sostenuta né negata».

- 43 Infine, dopo aver indicato venticinque segnalazioni spontanee di cardiopatie valvolari associate all'amfepramone, essenzialmente combinato con fenfluramina o dexfenfluramina, esso conclude: «Sembra che l'amfepramone in monoterapia non aumenti il rischio di cardiopatie valvolari ma, come spesso avviene in assenza di studi epidemiologici specifici, la possibilità non può essere categoricamente esclusa».
- 44 Quanto al rapporto rischi/benefici, il CPMP conviene che «[i]n base alle prove disponibili sull'efficacia [dell'amfepramone], non è più possibile considerare che l'amfepramone abbia un'efficacia terapeutica nel trattamento dell'obesità o (quale conseguenza) che il suo rapporto rischi/benefici sia favorevole».
- 45 In un'opinione divergente allegata al parere finale 31 agosto 1999 del CPMP, quattro membri di tale comitato, il prof. Hildebrandt, il dott. Haase, il prof. Odland e il dott. Sjöberg, si sono pronunciati in favore della sospensione piuttosto che della revoca delle AIC dei medicinali contenenti amfepramone, tenuto conto del fatto che «l'obesità rappresenta un rilevante problema di salute». Sottolineando, da una parte, che non sussistono nuove gravi preoccupazioni circa la sicurezza, dopo il parere 17 luglio 1996 del CPMP, e, dall'altra, che non ci sono dati relativi all'efficacia a lungo termine dell'amfepramone, costoro richiamano in particolare la necessità, alla luce dei recenti «orientamenti in materia di trattamento dell'obesità», di effettuare sperimentazioni cliniche, al fine di raccogliere dati a lungo termine (per un periodo superiore a un anno) relativi all'efficacia e alla sicurezza della sostanza di cui trattasi.
- 46 Il 9 marzo 2000 la Commissione ha adottato l'impugnata decisione C(2000) 453.

*Decisione C(2000) 452, concernente la revoca delle AIC dei medicinali che contengono fentermina, impugnata nelle cause T-132/00 e T-137/00*

- 47 Il 19 novembre 1997 il CPMP avviava la procedura prevista dall'art. 13 della direttiva 75/319 relativamente alla fentermina usata in monoterapia, dopo essere stato adito da parte del Ministero belga degli Affari sociali, della Sanità e dell'Ambiente (v., supra, punto 26).
- 48 Nella sua relazione sulla fentermina elaborata in occasione della riunione tenutasi dal 12 al 14 maggio 1998, nel corso della quale il correlatore, il prof. Hildebrandt, ha presentato il suo progetto di relazione scientifica, il gruppo di lavoro «farmacovigilanza» conclude, come per l'amfepramone (v., supra, punto 28), che la valutazione dell'efficacia di tale sostanza non era cambiata dopo il parere 17 luglio 1996 del CPMP.
- 49 Nella sua relazione scientifica definitiva sulla fentermina 12 aprile 1999, il correlatore giunge alla conclusione che tale sostanza presenta un rapporto rischi/benefici «non soddisfacente». Per quanto riguarda i benefici, egli rileva che l'efficacia della fentermina come terapia complementare dell'obesità è stata dimostrata in un numero esiguo di studi che includono relativamente pochi pazienti e che non soddisfano più gli attuali criteri. La perdita di peso ottenuta sarebbe modesta e non esisterebbero dati relativi agli effetti a lungo termine della fentermina né, a fortiori, al mantenimento della riduzione ponderale. La maggior parte dei requisiti minimi richiesti negli orientamenti del CPMP non sarebbe quindi soddisfatta.
- 50 Lo stesso giorno il documento di lavoro del prof. Winkler, citato sopra (punto 33), veniva trasmesso ai membri del CPMP.

- 51 Nel suo parere 22 aprile 1999 sulla fentermina (CPMP/968/99), il CPMP raccomandava la revoca delle AIC dei medicinali contenenti tale sostanza. Le ricorrenti hanno proposto un ricorso amministrativo dinanzi al CPMP avverso tale parere.
- 52 Con lettera 13 agosto 1999, le titolari di AIC di medicinali contenenti fentermina proponevano del pari di effettuare sperimentazioni cliniche sull'efficacia a lungo termine di tale sostanza.
- 53 Nella loro relazione 17 agosto 1999 sulla fentermina, il relatore e il correlatore nella procedura di ricorso, i proff. Garattini e de Andres-Trelles, consigliano di raccomandare la revoca di tali AIC. In particolare essi osservano che la miglior prova disponibile dell'efficacia della fentermina nell'impiego a lungo termine (ma di sole 36 settimane) veniva fornita dalla relazione del dott. Munro e a., del 1968. Tuttavia, secondo tale studio, il calo ponderale sarebbe inferiore al 10 % del peso iniziale, riguarderebbe unicamente una scarsa percentuale dei pazienti e tenderebbe a diminuire col protrarsi del trattamento. Inoltre, l'aumento di peso alla fine del trattamento potrebbe oltrepassare il peso iniziale. Non esisterebbero studi in ordine a un trattamento superiore alle 36 settimane. I risultati disponibili non costituirebbero una prova sufficiente dell'efficacia a lungo termine della fentermina.
- 54 Il 31 agosto 1999 il CPMP emetteva il suo parere definitivo sulla fentermina, col quale raccomanda di revocare le AIC dei medicinali contenenti tale sostanza perché essa presenta un rapporto rischi/benefici sfavorevole. Esso si basa, essenzialmente, sui medesimi motivi formulati nel suo parere definitivo sull'amfepramone (v., supra, punti 39-44). Tali due pareri hanno dato luogo ad opinioni divergenti simili (v., supra, punto 45).
- 55 Nelle sue conclusioni scientifiche allegate al suo parere definitivo sulla fentermina, nonché nella sua relazione 31 agosto 1999 relativa a tale sostanza,

il CPMP ricorda innanzi tutto essenzialmente che, secondo gli orientamenti più recenti, l'efficacia terapeutica presuppone una riduzione significativa e a lungo termine del peso corporeo (almeno per un anno). Per quanto riguarda più precisamente la fentermina, esso precisa che, in base a una serie di studi a breve termine «con la fentermina è possibile ottenere solo un lieve decremento del peso corporeo». D'altronde, non sarebbero disponibili studi in merito agli effetti della fentermina sui fattori di rischio dell'obesità. Il nuovo studio richiamato da taluni titolari di AIC non fornirebbe ulteriori informazioni pertinenti. Inoltre, una volta interrotto il trattamento si verificherebbe un rapido aumento del peso e non vi sono studi controllati che dimostrino che un effetto limitato a breve termine apporti un beneficio clinico nell'ambito di un programma anti-obesità. Il CPMP, usando termini analoghi a quelli impiegati per l'amfepramone (v., supra, punto 40, in fine), conclude pertanto che la fentermina non è efficace.

56 Per quanto concerne la sicurezza, il CPMP ricorda parimenti gli effetti non desiderati delle sostanze di cui trattasi già presi in considerazione dalla Commissione nella sua decisione 9 dicembre 1996.

57 Tuttavia, per quanto riguarda il rischio di PPH, il CPMP riconosce che la fentermina non rientrava tra le sostanze esaminate nello studio IPPH, sul quale si era basato nel suo parere 17 luglio 1996, e che «pertanto mancano le prove formali di studi epidemiologici». Nel rilevare che sono stati segnalati numerosi casi in associazione alla fentermina, esso suggerisce che, mancando la prova che non vi sia associazione tra la fentermina e tale malattia, «non può essere esclusa la possibilità di un rischio aggravato di (...) PPH».

58 Per quanto riguarda il rischio di cardiopatie valvolari, il CPMP rileva che la Food and Drug Administration (Agenzia americana dell'alimentazione e dei medicinali; in prosieguo: la «FDA») ha comunicato, nel 1997, numerosi casi di cardiopatie valvolari nei pazienti in terapia concomitante con fenfluramina e fentermina, oltre a cinque casi di cardiopatie valvolari associate alla monoterapia con fentermina. In due casi, la durata del trattamento era stata inferiore a tre mesi.

Nell'Unione europea sarebbero stati segnalati ai sistemi di farmacovigilanza solamente dieci casi (in Belgio), connessi all'uso combinato di fentermina con altri anoressizzanti. Il CPMP ne deduce che «benché non sussistano prove sufficienti per affermare che la fentermina aumenta il rischio di cardiopatie valvolari, tale ipotesi non può essere attualmente esclusa».

- 59 Il CPMP conclude, come per l'amfepramone (v., supra, punto 44), che la fentermina presenta un rapporto rischi/benefici sfavorevole, in quanto non è efficace.
- 60 Il 9 marzo 2000 la Commissione ha adottato l'impugnata decisione C(2000) 452.

*Decisione C(2000) 608, concernente la revoca delle AIC dei medicinali che contengono in particolare clobenzorex, fenproporex e norpseudoefedrina, impugnata nelle cause T-83/00, T-84/00 e T-85/00*

- 61 Nella sua lettera 31 agosto 1998 al CPMP, facente seguito al deferimento a tale comitato per quanto riguarda la fentermina e l'amfepramone, di cui sopra (punto 26), il Ministero austriaco del Lavoro, della Sanità e degli Affari sociali rilevava che il clobenzorex, il fenbutrazato, il fenproporex, il mazindolo, il mfenorex, la norpseudoefedrina, la fenmetrazina, la fendimetrazina e la propilesedrina rientrano nella medesima categoria di anoressizzanti affini all'anfetamina. Esso aggiungeva che probabilmente tutte queste sostanze presentano le medesime proprietà e i medesimi effetti secondari, e chiedeva al CPMP di emettere un parere motivato, ai sensi dell'art. 15 bis della direttiva 75/319, per quanto riguarda tutti i medicinali contenenti tali sostanze. Esso osservava che i recenti sviluppi riguardanti l'efficacia degli anoressizzanti (cioè talune decisioni del CPMP relative a nuovi medicinali anti-obesità, gli orientamenti del CPMP e le insufficienze valvolari cardiache segnalate dal governo belga) giustificavano una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici di tali sostanze.

- 62 Il 17 settembre 1998 il CPMP avviava la procedura prevista all'art. 13 della direttiva 75/319, relativamente alle sostanze contemplate dalla domanda austriaca.
- 63 Il relatore e i correlatori hanno presentato le loro relazioni scientifiche di valutazione in merito a tali sostanze. Il 12 aprile 1999, il documento di lavoro del prof. Winkler, di cui sopra (punto 33), veniva trasmesso ai membri del CPMP.
- 64 Il 22 aprile 1999 il CPMP emetteva un parere sulle sostanze in parola, con il quale raccomandava la revoca delle AIC dei medicinali contenenti tali sostanze. Le ricorrenti proponevano un ricorso amministrativo dinanzi al CPMP avverso tale parere.
- 65 Il 27 agosto 1999 le ricorrenti proponevano di effettuare sperimentazioni cliniche supplementari conformemente al «più recente orientamento del CPMP».
- 66 Nel suo parere definitivo 31 agosto 1999 (CPMP/2164/99), il CPMP respinge i ricorsi delle ricorrenti raccomandando, sulla base di un'analisi del rapporto rischi/benefici, di revocare le AIC dei medicinali contenenti in particolare clobenzorex, fenproporex e norpseudoefedrina. Su tale parere si è formata una opinione divergente simile a quelle allegate ai pareri riguardanti rispettivamente l'amfepramone e la fentermina (v., supra, punto 45).
- 67 Nelle sue conclusioni scientifiche allegate a tale parere il CPMP ricorda sostanzialmente, negli stessi termini che ricorrono nei suoi pareri riguardanti

l'amfepramone e la fentermina (v., supra, punti 39 e 55), che, secondo gli orientamenti più recenti, l'efficacia terapeutica del trattamento dell'obesità presuppone una riduzione significativa e a lungo termine del peso corporeo, almeno per un anno.

- 68 Esso rileva che un numero molto limitato di studi in doppio cieco con placebo ha dimostrato che gli anfetaminici possono ridurre il peso corporeo almeno per un breve periodo di tempo e in modo limitato. La somministrazione di dosi più elevate aumenterebbe la perdita di peso, ma con significativi effetti non desiderati. Dopo poche settimane di trattamento si svilupperebbe assuefazione farmacologica. Inoltre, una volta interrotto il trattamento si verificherebbe un rapido aumento del peso e non vi sarebbero studi controllati che dimostrino che un effetto limitato a breve termine apporti un beneficio clinico nell'ambito di un trattamento anti-obesità. Peraltro, non sarebbe stato possibile effettuare studi per stabilire se tali sostanze provochino una riduzione ponderale a lungo termine, oltre i tre mesi, in quanto queste sostanze possono indurre dipendenza. Il CPMP conclude che, allo stato delle attuali conoscenze scientifiche e delle «raccomandazioni mediche» in materia di trattamento dell'obesità, le sostanze esaminate non hanno effetto terapeutico se usate per un periodo di tre mesi al massimo. Dato che non può essere consentito prescriverle per un periodo superiore a tre mesi, l'uso a lungo termine di tali sostanze non è pertinente.
- 69 Per quanto riguarda la sicurezza, il CPMP ricorda gli effetti non desiderati delle sostanze di cui trattasi già riscontrati nella decisione 9 dicembre 1996.
- 70 Per quanto riguarda più specificamente il rischio di PPH, il CPMP rileva, come per l'amfepramone (v., supra, punto 42), che, secondo altri dati pubblicati, lo

studio IPPH, sul quale esso si era basato nel suo parere 17 luglio 1996 per stabilire l'esistenza di un tale rischio, non era significativo sotto tale aspetto. Per quanto riguarda tale rischio, esso afferma: «prendendo in considerazione i dati desunti dalle segnalazioni spontanee e in mancanza di ulteriori prove formali epidemiologiche, attualmente non può essere esclusa la possibilità di un rischio più elevato di PPH associata con tali sostanze attive».

- 71 Infine, quanto al rischio di cardiopatie valvolari, il CPMP afferma che non sono stati riferiti casi per quanto riguarda le sostanze esaminate nel parere. Esso constata che attualmente non vi sono prove di una correlazione tra le cardiopatie valvolari e la somministrazione di tali sostanze.
- 72 Il CPMP conclude, come per l'amfepramone e per la fentermina, che le sostanze valutate presentano un rapporto rischi/benefici sfavorevole, in quanto non sono efficaci (v., supra, punto 44).
- 73 Il 9 marzo 2000 la Commissione ha adottato l'impugnata decisione C(2000) 608.

## Procedimento

- 74 Con atti introduttivi depositati nella cancelleria del Tribunale rispettivamente il 30 marzo, il 3 e il 6 aprile e il 17, il 22 e il 25 maggio 2000, le ricorrenti hanno proposto il presente ricorso.

- 75 Con atti separati, depositati nella cancelleria del Tribunale lo stesso giorno delle domande principali, esse presentavano otto domande di sospensione dell'esecuzione delle tre decisioni impugnate.
- 76 Con ordinanza 28 giugno 2000, causa T-74/00 R, Artegodan/Commissione (Racc. pag. II-2583), il presidente del Tribunale disponeva la sospensione dell'esecuzione della decisione C(2000) 453 per quanto riguarda la ricorrente Artegodan. Tale ordinanza non è stata impugnata.
- 77 Con ordinanza 19 ottobre 2000, causa T-141/00 R, Trenker/Commissione (Racc. pag. II-3313), e con sei ulteriori ordinanze in data 31 ottobre 2000, causa T-76/00 R, Bruno Farmaceutici e a./Commissione (Racc. pag. II-3557); causa T-83/00 R II, Schuck/Commissione (Racc. pag. II-3585); causa T-84/00 R, Roussel e Roussel Diamant/Commissione (Racc. pag. II-3591); causa T-85/00 R, Roussel e Roussel Ibérica/Commissione (Racc. pag. II-3613); causa T-132/00 R, Gerot Pharmazeutika/Commissione (Racc. pag. II-3635), causa T-137/00 R, Cambridge Healthcare Supplies/Commissione (Racc. pag. II-3653), il presidente del Tribunale ha del pari disposto la sospensione dell'esecuzione delle tre decisioni impugnate per quanto riguarda le ricorrenti. Queste sette ordinanze sono state impugnate dalla Commissione. Con ordinanze 11 aprile 2001, causa C-459/00 P(R), Commissione/Trenker (Racc. pag. I-2823); causa C-471/00 P(R), Commissione/Cambridge Healthcare Supplies (Racc. pag. I-2865); causa C-474/00 P(R), Commissione/Bruno Farmaceutici e a. (Racc. pag. I-2909); causa C-476/00 P(R), Commissione/Schuck (Racc. pag. I-2995); causa C-477/00 P(R), Commissione/Roussel e Roussel Diamant (Racc. pag. I-3037); causa C-478/00 P(R), Commissione/Roussel e Roussel Ibérica (Racc. pag. I-3079), e causa C-479/00 P(R), Commissione/Gerot Pharmazeutika (Racc. pag. I-3121), il presidente della Corte ha annullato tali ordinanze del Tribunale e ha respinto le domande di provvedimenti urgenti.
- 78 Nella causa T-74/00 R, Artegodan/Commissione, citata, la Commissione ha chiesto, con domanda registrata presso la cancelleria del Tribunale il 20 aprile 2001, la revoca, ai sensi dell'art. 108 del regolamento di procedura del Tribunale, dell'ordinanza del presidente del Tribunale 28 giugno 2000, di cui sopra. Con ordinanza 5 settembre 2001 (Racc. pag. II-2367), il presidente del Tribunale ha

respinto tale domanda. Il 13 novembre 2001 la Commissione ha impugnato tale ordinanza. Con ordinanza 14 febbraio 2002, la Corte ha annullato tale ordinanza 5 settembre 2001 e ha revocato l'ordinanza 28 giugno 2000, di cui sopra, ponendo così fine alla sospensione dell'esecuzione della decisione impugnata [C(2000) 453], per quanto riguarda la Artegodan [causa C-440/01 P(R), Racc. pag. I-1489].

- 79 La ricorrente nella causa T-141/00 aveva domandato, nel suo ricorso, la riunione di tale causa con la causa T-76/00. Con ordinanza 23 luglio 2001, il presidente della Seconda Sezione disponeva, dopo aver sentito tutte le parti, la riunione, ai fini della trattazione orale e della sentenza, delle cause T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00.
- 80 Con decisione 14 marzo 2002, il Tribunale rinviava le cause dinanzi alla Seconda Sezione ampliata, conformemente all'art. 51, n. 1, del suo regolamento di procedura.
- 81 Con ordinanza 25 aprile 2002, il presidente della Seconda Sezione ampliata disponeva, dopo aver sentito tutte le parti, la riunione delle cause suddette e della causa T-147/00, ai fini della trattazione orale.
- 82 Su relazione del giudice relatore, il Tribunale (Seconda Sezione ampliata) ha avviato la fase orale. Nell'ambito delle misure di organizzazione del procedimento le parti sono state invitate a rispondere a determinati quesiti scritti del Tribunale e a produrre determinati documenti. Esse hanno ottemperato a tali richieste.
- 83 Le parti sono state sentite nelle loro difese e nelle loro risposte ai quesiti del Tribunale all'udienza tenutasi il 7 e l'8 maggio 2002. Nel corso di tale udienza, sono stati ascoltati anche i periti che assistevano le parti, in particolare su richiesta di queste ultime.

## Conclusioni delle parti

84 Nella causa T-74/00, la ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

- annullare la decisione C(2000) 453 della Commissione, del 9 marzo 2000;
  
- in subordine, annullare tale decisione nella parte in cui essa, all'art. 1 in combinato disposto con l'allegato I della stessa, fa obbligo alla Germania di revocare l'AIC del medicinale «Tenuate Retard», contenente amfepramone, commercializzato dalla ricorrente;
  
- condannare la convenuta alle spese.

85 Nella causa T-76/00, le ricorrenti chiedono che il Tribunale voglia:

- annullare la decisione C(2000) 453 della Commissione, del 9 marzo 2000;
  
- in subordine, annullare tale decisione nella parte in cui essa, all'art. 1 in combinato disposto con l'allegato I della stessa, fa obbligo al Belgio, alla Danimarca, alla Germania, al Regno Unito, alla Francia, all'Italia, al

Lussemburgo, all'Austria ed alla Spagna di revocare le AIC dei medicinali contenenti amfepramone, commercializzati dalle ricorrenti;

— condannare la convenuta alle spese.

86 Nella causa T-141/00, la ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione C(2000) 453 della Commissione, del 9 marzo 2000;

— condannare la convenuta alle spese.

87 Nella causa T-83/00 la ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione C(2000) 608 della Commissione, del 9 marzo 2000;

— in subordine, annullare tale decisione nella parte in cui essa, all'art. 1 in combinato disposto con l'allegato I della stessa, fa obbligo alla Germania di revocare le AIC dei medicinali contenenti norpseudoefedrina, commercializzati dalla ricorrente;

— condannare la convenuta alle spese.

88 Nella causa T-84/00, le ricorrenti chiedono che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione C(2000) 608 della Commissione, del 9 marzo 2000;

— in subordine, annullare tale decisione nella parte in cui essa, all'art. 1 in combinato disposto con l'allegato I della stessa, fa obbligo alla Francia e al Portogallo di revocare le AIC dei medicinali contenenti clobenzorex, commercializzati dalle ricorrenti;

— condannare la convenuta alle spese.

89 Nella causa T-85/00 le ricorrenti chiedono che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione C(2000) 608 della Commissione, del 9 marzo 2000;

— in subordine, annullare tale decisione nella parte in cui essa, all'art. 1 in combinato disposto con l'allegato I della stessa, fa obbligo alla Spagna e al Portogallo di revocare le AIC dei medicinali contenenti fenproporex, commercializzati dalle ricorrenti;

— condannare la convenuta alle spese.

90 Nella causa T-132/00 la ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione C(2000) 452 della Commissione, del 9 marzo 2000;

— in subordine, annullare tale decisione nella parte in cui essa, all'art. 1 in combinato disposto con l'allegato I della stessa, fa obbligo all'Austria di revocare le AIC del medicinale «Adipex Retard-Kapseln», contenente fentermina, commercializzato dalla ricorrente;

— condannare la convenuta alle spese.

91 Nella causa T-137/00, la ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione C(2000) 452 della Commissione, del 9 marzo 2000;

— condannare la convenuta alle spese.

92 Nelle otto cause riunite, la convenuta chiede che il Tribunale voglia:

- respingere il ricorso;
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- condannare le ricorrenti alle spese.

### **In diritto**

93 A sostegno delle loro domande di annullamento le ricorrenti invocano una serie di motivi che occorre qualificare e raggruppare come segue: in primo luogo, l'incompetenza della Commissione e, in secondo luogo, la violazione degli artt. 11 e 21 della direttiva 65/65, dell'art. 15 bis della direttiva 75/319 e dei principi di non retroattività, di certezza del diritto e di proporzionalità, nonché la violazione delle forme sostanziali, l'errore manifesto di valutazione e lo sviamento di potere. D'altra parte, le ricorrenti invocano, in terzo luogo, l'asserita modifica dell'oggetto delle procedure arbitrali avviate con la domanda del Belgio; in quarto luogo, l'inosservanza dei termini prescritti dagli artt. 13 e 14 della direttiva 75/319; in quinto luogo, la violazione del diritto delle aziende interessate di essere sentite; in sesto luogo, la violazione di talune disposizioni della direttiva 75/318 e, in settimo luogo, la violazione dell'obbligo di motivazione.

*1. Sul motivo relativo all'incompetenza della Commissione ad adottare le decisioni impugnate*

*Motivi e argomenti delle parti*

<sup>94</sup> Tutte le ricorrenti sostengono che la Commissione non era competente ad adottare le decisioni impugnate. Esse affermano che le AIC dei medicinali in parola sono puramente nazionali e pertanto l'art. 15 bis della direttiva 75/319 non fornisce a tale istituzione il fondamento normativo valido per adottare tali decisioni. Infatti, tale articolo permetterebbe a uno Stato membro di avviare la procedura decisionale comunitaria prevista agli artt. 13 e 14 della direttiva 75/319 solo per quanto riguarda le autorizzazioni rilasciate conformemente alle disposizioni del capitolo III di tale direttiva.

<sup>95</sup> Le ricorrenti sottolineano a tale proposito che nella Comunità coesistono tre procedure di AIC dei medicinali: la procedura di autorizzazione da parte delle autorità nazionali competenti, prevista dall'art. 3, n. 1, della direttiva 65/65, la procedura comunitaria decentrata, istituita dal capitolo III della direttiva 75/319 e, infine, la procedura comunitaria centralizzata instaurata col regolamento n. 2309/93.

<sup>96</sup> Nella fattispecie, contrariamente a quanto sostiene la Commissione, la circostanza che le AIC nazionali in parola siano state integrate con la decisione 9 dicembre 1996, a seguito di una procedura ex art. 12 della direttiva 75/319, non consentirebbe di ritenere che esse siano state rilasciate ai sensi delle disposizioni del capitolo III di tale direttiva e che esse, pertanto, rientrino nell'ambito di applicazione dell'art. 15 bis.

- 97 Con la decisione 9 dicembre 1996 la Commissione si sarebbe limitata a modificare alcuni dei dati che figurano nei riassunti delle caratteristiche del prodotto. Anche ammettendo che tale decisione abbia parzialmente armonizzato le AIC dei medicinali di cui trattasi, una siffatta armonizzazione non può essere assimilata al rilascio di un'AIC ai sensi delle disposizioni del capitolo III della direttiva 75/319.
- 98 Le ricorrenti nelle cause T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00 e T-132/00, e T-141/00, sostengono che l'art. 15 bis della direttiva 75/319 dispone chiaramente che la procedura arbitrale comunitaria da esso prevista si applica unicamente per quel che riguarda le AIC rilasciate secondo la procedura di mutuo riconoscimento, di cui all'art. 9 di tale direttiva. Nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319, l'art. 15 bis sarebbe diretto a garantire che l'armonizzazione raggiunta al momento del rilascio di un'AIC mediante mutuo riconoscimento sarà mantenuta, nel caso in cui a uno Stato membro appaia necessaria una nuova modifica o la revoca di tale AIC, per motivi di tutela della sanità pubblica. In tale sistema le AIC che non sono state oggetto di mutuo riconoscimento sarebbero puramente nazionali e non potrebbero essere quindi in nessun caso sottoposte ad una procedura arbitrale comunitaria ai sensi di tale articolo.
- 99 La ricorrente nella causa T-74/00 ritiene che l'art. 15 della direttiva 75/319 riguardi le AIC concesse mediante mutuo riconoscimento, conformemente all'art. 9 di tale direttiva, o ai sensi delle procedure previste rispettivamente dagli artt. 10 e 11 della detta direttiva. Per contro, la procedura di consultazione del CPMP prevista dall'art. 12 della medesima direttiva non può sfociare in una «autorizzazione rilasciata conformemente alle disposizioni [del capitolo III]».
- 100 La ricorrente nella causa T-137/00 ritiene, dal canto suo, che gli artt. 15 e 15 bis della direttiva 75/319 instaurino procedure arbitrali obbligatorie nel caso in cui un'AIC sia stata rilasciata mediante mutuo riconoscimento o a seguito del deferimento al CPMP ai sensi degli artt. 10, 11 o 12 della medesima direttiva. Essa sostiene che, con l'intervento del CPMP, «il rilascio dell'autorizzazione ha

già realizzato un certo grado di armonizzazione». Sarebbe dunque logico che l'AIC possa essere modificata, sospesa o revocata unicamente con una decisione uniforme all'interno della Comunità. Per contro, gli Stati membri resterebbero competenti a modificare, sospendere o revocare un'AIC rilasciata a seguito di una procedura puramente nazionale, anche se tale autorizzazione è già stata modificata previo parere del CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319. Essi disporrebbero, in tale ambito, della facoltà di adire il CPMP ex artt. 11 e 12 di tale direttiva, per ottenere un parere consultivo.

- 101 A sostegno delle loro rispettive tesi, le ricorrenti nelle cause T-74/00 e T-137/00 adducono che l'art. 12 della direttiva 75/319 non consente di procedere a un'armonizzazione neppure parziale delle autorizzazioni nazionali di immissione in commercio. Infatti, tale articolo non legittimerebbe la Commissione ad adottare una decisione vincolante. Proprio come gli artt. 10 e 11 della medesima direttiva, esso si limiterebbe a prevedere, espressamente, la consultazione del CPMP ai sensi della procedura prevista dall'art. 13 di tale direttiva. La decisione 9 dicembre 1996 sarebbe quindi illegittima e non potrebbe costituire il fondamento della competenza della Commissione ai termini dell'art. 15 bis della detta direttiva.
- 102 Rispondendo a un quesito del Tribunale, in sede di udienza, tutte le ricorrenti hanno ricordato che gli artt. 15 e 15 bis della direttiva 75/319 prevedono espressamente l'applicazione delle procedure disciplinate dagli artt. 13 e 14 di tale direttiva. In tale contesto, la mancanza di rinvio, da parte degli artt. 10, 11 e 12 della direttiva 75/319, alla procedura decisionale disciplinata dall'art. 14 non costituirebbe una lacuna redazionale, come attesterebbe la formulazione del tutto identica dei corrispondenti articoli del codice dei medicinali.
- 103 Inoltre, nella causa T-74/00, la ricorrente aggiunge che, considerati in particolare l'oggetto e lo scopo dell'art. 15 bis della direttiva 75/319, la procedura da esso prevista non è applicabile «per analogia» nel caso di AIC nazionali parzialmente modificate ai sensi dell'art. 12 della detta direttiva. Infatti, nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento prevista dall'art. 9 di tale direttiva, tutte le informazioni e i documenti di cui agli artt. 4, 4 bis e 4 ter della direttiva 65/65 —

già inviati all'autorità competente di uno Stato membro per ottenere un'autorizzazione nazionale d'immissione in commercio — sono trasmessi, ai sensi dell'art. 9, n. 1, della direttiva 75/319, alle competenti autorità degli Stati membri alle quali è stata fatta domanda di riconoscimento dell'autorizzazione nazionale iniziale. È «l'esame concorde» di tale ampia documentazione da parte degli Stati membri che giustifica, secondo la ricorrente, la procedura arbitrale prevista dall'art. 15 bis della direttiva 75/319. Orbene, una giustificazione del genere mancherebbe nel caso di un'autorizzazione puramente nazionale, modificata ai sensi dell'art. 12 di tale direttiva.

104 La Commissione respinge tale argomentazione. Risulterebbe dal tenore dell'art. 15 bis della direttiva 75/319, il quale riguarda esplicitamente le autorizzazioni rilasciate ai sensi delle disposizioni del capitolo III — contenente gli artt. da 8 a 15 ter —, che tale articolo non si riferisce solamente alle AIC concesse secondo la procedura di mutuo riconoscimento prevista all'art. 9 di tale medesima direttiva, ma si applica del pari alle AIC armonizzate ai sensi dell'art. 12 della detta direttiva.

105 Inoltre, l'interpretazione teleologica dell'art. 15 bis della direttiva 75/319 confermerebbe che un'AIC armonizzata ai sensi dell'art. 12 di tale direttiva rientra nell'ambito di applicazione del citato art. 15 bis. Infatti, proprio come gli artt. 15 e 15 ter della medesima direttiva, l'art. 15 bis escluderebbe che provvedimenti nazionali unilaterali rimettano in discussione una valutazione uniforme di determinati medicinali o gruppi di medicinali, al fine di garantire la tutela della sanità pubblica e di salvaguardare il mercato unico.

106 In particolare, l'obiettivo dell'art. 15 bis osterebbe a un'interpretazione restrittiva che escluda le armonizzazioni parziali dall'ambito di applicazione di tale articolo. La Commissione rammenta in proposito di aver precisato, al punto 7 della sua comunicazione 22 luglio 1998, 98/C/229/03, sulle procedure comunitarie di AIC dei medicinali (GU C 229, pag. 4), che «il principio volto a salvaguardare

l'armonizzazione realizzata (...) non è limitato ai prodotti che sono stati oggetto di mutuo riconoscimento (...) esso riguarda anche tutti gli altri casi in cui un riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato integralmente o parzialmente armonizzato mediante una procedura comunitaria».

- 107 Nella fattispecie, la decisione 9 dicembre 1996, basata sull'art. 12 della direttiva 75/319, avrebbe parzialmente armonizzato su scala europea le AIC nazionali dei medicinali contenenti sostanze previste dalle decisioni impugnate, facendo obbligo agli Stati membri di modificare sostanzialmente il riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo a tali medicinali. Infatti, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'art. 4 bis della direttiva 65/65, sarebbe il vero oggetto dell'AIC di un medicinale. In particolare, le informazioni cliniche contenute in tale riassunto, ai sensi dell'art. 4 bis, n. 5, di tale direttiva, rappresenterebbero lo strumento più diretto per assicurare la tutela della sanità pubblica, conformemente all'obiettivo essenziale della direttiva 65/65 (primo 'considerando'). Le autorizzazioni relative ai medicinali di cui trattasi nel caso di specie sarebbero quindi state modificate in modo sostanziale e «radicale» con la decisione 9 dicembre 1996.
- 108 La Commissione contesta a tale proposito l'argomento delle ricorrenti secondo cui la decisione 9 dicembre 1996 non avrebbe armonizzato le AIC dei medicinali di cui trattasi, asserendo che l'art. 12 della direttiva 75/319 non prevederebbe l'applicazione della procedura decisionale disciplinata dall'art. 14 di tale direttiva. Essa afferma che gli artt. 13 e 14 di tale direttiva instaurerebbero una procedura unica, in quanto l'art. 14, n. 1, prevede che la Commissione elabori un progetto di decisione, dopo aver ricevuto il parere del CPMP che le viene trasmesso ai sensi dell'art. 13, n. 5.
- 109 All'udienza, la Commissione ha aggiunto, rispondendo a un quesito del Tribunale, che tutte le disposizioni del capitolo III della direttiva 75/319 devono essere interpretate alla luce dell'obiettivo definito all'art. 8 di tale direttiva, che è di agevolare l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati membri riguardo all'autorizzazione dei medicinali. Tale obiettivo si realizzerebbe mediante

l'applicazione automatica della procedura decisionale prevista dall'art. 14 della detta direttiva, previa consultazione del CPMP conformemente all'art. 13 di tale direttiva. Tale obiettivo sarebbe rafforzato dal quarto 'considerando' della direttiva 93/39, il quale in sostanza enuncia che, in caso di disaccordo tra Stati membri nella procedura di mutuo riconoscimento, il CPMP deve essere adito per arrivare ad una decisione univoca, e dall'art. 7 bis della direttiva 65/65, che fa obbligo a uno Stato membro che ritenga che l'AIC di un medicinale rilasciata da un altro Stato membro possa presentare un rischio per la sanità pubblica di applicare «la procedura di cui agli articoli da 10 a 14 della direttiva 75/319/CEE». L'indissociabilità delle procedure di cui agli artt. 13 e 14 — così confermata dall'art. 7 bis della direttiva 65/65 e dal quarto 'considerando' della direttiva 93/39, nell'ambito dell'art. 10 della direttiva 75/319 — sussisterebbe parimenti nell'ambito dell'art. 12 di tale direttiva, perché tale articolo riguarda i «casi particolari aventi interesse comunitario». Nel caso di specie, la decisione 9 dicembre 1996 sarebbe stata pertanto validamente adottata.

110 Ad ogni modo, tale decisione non sarebbe stata impugnata dalle ricorrenti in tempo utile, e la sua legittimità non potrebbe, quindi, essere più contestata. L'armonizzazione delle AIC nazionali realizzata nel 1996 dovrebbe pertanto essere mantenuta indipendentemente dalla questione relativa all'interpretazione dell'art. 12 della direttiva 75/319, la quale sarebbe priva di pertinenza nella fattispecie. Date tali circostanze, la revoca di tali autorizzazioni rientrerebbe comunque, secondo quanto risposto dalla Commissione ai quesiti del Tribunale in sede di udienza, nella competenza di tale istituzione in forza dell'art. 15 bis della citata direttiva.

111 Infine, la Commissione sostiene che la tesi delle ricorrenti porterebbe a una situazione in cui, malgrado una decisione di armonizzazione comunitaria ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319, alcuni medicinali potrebbero continuare a essere autorizzati in determinati Stati membri ed essere oggetto di una decisione di revoca di AIC in altri, il che sarebbe incompatibile con un mercato unico. Inoltre, tale tesi non terrebbe conto del fatto che, comunque, gli Stati membri prendono parte alla procedura istituita dall'art. 15 bis, n. 1, della direttiva 75/319, in quanto sono rappresentati in seno al comitato permanente per i medicinali per uso umano.

*Giudizio del Tribunale*

- 112 A titolo preliminare, occorre definire la disciplina da applicare alle AIC dei medicinali di cui alle decisioni impugnate, alla luce dei principi di diritto transitorio, successivamente individuare la portata giuridica della controversia relativa all'incidenza della decisione 9 dicembre 1996, prima di esaminare le disposizioni pertinenti del capitolo III della direttiva 75/319, al fine di stabilire se la revoca delle autorizzazioni di cui trattasi rientrasse nella competenza della Commissione.

Disciplina delle AIC dei medicinali oggetto delle decisioni impugnate alla luce dei principi di diritto transitorio

- 113 È pacifico fra le parti che le AIC dei medicinali di cui alle decisioni impugnate sono state rilasciate e, all'occorrenza, rinnovate, in base alle procedure nazionali rispettivamente applicabili nei vari Stati membri interessati, e non in base alla procedura di mutuo riconoscimento accompagnata dalla procedura arbitrale, prevista dal capitolo III della direttiva 75/319.

- 114 A prescindere dalla decisione 9 dicembre 1996, tali autorizzazioni rivestivano quindi un carattere meramente nazionale. A parte tale decisione, la loro sospensione, modifica o revoca rientravano pertanto, all'epoca dell'adozione delle decisioni impugnate, nella competenza esclusiva degli Stati membri interessati, la quale, in linea di principio, ha carattere residuale dopo l'istituzione della procedura di mutuo riconoscimento ad opera della direttiva 93/39.

- 115 Infatti, occorre rammentare che, dopo il 1° gennaio 1998, nella Comunità coesistono solamente due procedure autonome e distinte d'autorizzazione e di sorveglianza per i medicinali: la procedura comunitaria centralizzata istituita con

regolamento n. 2309/93 e applicabile dal 1° gennaio 1995, da una parte, e la «procedura comunitaria decentrata», secondo la formulazione usata al settimo 'considerando' del regolamento n. 2309/93, dall'altra. Tale ultima procedura, parimenti applicabile dal 1° gennaio 1995, è stata prevista, al capitolo III della direttiva 75/319, in forma di una procedura di mutuo riconoscimento dell'AIC nazionale iniziale del medicinale di cui trattasi — rilasciata dallo Stato membro di riferimento in base ai criteri comuni di qualità, sicurezza ed efficacia di cui alla direttiva 65/65 — accompagnata dalle procedure arbitrali comunitarie, applicabili in caso di insuccesso della procedura di mutuo riconoscimento in ordine alla gestione delle AIC rientranti in tale disciplina.

116 In tale contesto, delimitando il campo di applicazione della procedura di mutuo riconoscimento, l'art. 9 della direttiva 75/319, nonché gli artt. 7 e 7 bis della direttiva 65/65, consentono di definire a contrario l'ambito, in linea di principio residuale, della competenza esclusiva degli Stati membri. Tale competenza esclusiva si limita, dal 1° gennaio 1995, da una parte, al rilascio e alla gestione delle AIC di medicinali commercializzati unicamente in un solo Stato membro e, dall'altra, alla gestione delle autorizzazioni puramente nazionali rilasciate prima di tale data o durante il periodo transitorio compreso tra il 1° gennaio 1995 e il 31 dicembre 1997. Infatti, le disposizioni pertinenti del capitolo III della direttiva 75/319 prevedono espressamente l'applicazione di una procedura comunitaria per la gestione delle sole autorizzazioni rilasciate ai sensi delle disposizioni di tale capitolo. D'altro canto, risulta dall'art. 4 della direttiva 93/39, in combinato disposto con l'art. 7 bis della direttiva 65/65, che, durante il periodo transitorio, gli Stati membri erano competenti a rilasciare le AIC di medicinali già commercializzati in uno o più degli altri Stati membri, allorché il richiedente optava per la procedura nazionale di AIC invece che per la procedura di mutuo riconoscimento.

117 La presente controversia si iscrive nell'ambito della disciplina appena descritta, applicabile dal 1° gennaio 1995. Infatti, in base ai principi di diritto transitorio, tale nuova disciplina era destinata ad applicarsi immediatamente agli effetti futuri e alla gestione ex nunc delle AIC rilasciate in precedenza (v., in tal senso, sentenza della Corte 4 luglio 1973, causa 1/73, Westzucker, Racc. pag. 723, punto 5). Nel caso di specie, le autorizzazioni nazionali di cui trattasi sono state quindi immediatamente sottoposte alle disposizioni pertinenti della direttiva 75/319, come modificate dalla direttiva 93/39.

- 118 Nella fattispecie, l'incidenza della decisione 9 dicembre 1996 sulla qualifica di tali autorizzazioni e, correlativamente, la competenza della Commissione ad adottare le decisioni impugnate devono, pertanto, essere valutate alla luce di tale normativa.

Portata giuridica della controversia in ordine all'incidenza della decisione 9 dicembre 1996

- 119 Spetta al Tribunale stabilire se, in seguito alla loro modifica conformemente alla decisione 9 dicembre 1996, le AIC dei medicinali oggetto delle decisioni impugnate rientravano nell'ambito di applicazione dell'art. 15 bis, n. 1, della direttiva 75/319.

- 120 Al riguardo occorre innanzi tutto constatare che a ragione la Commissione fa valere che tale modifica riguardava un elemento essenziale delle suddette autorizzazioni (v., supra, punto 107). Queste ultime, in pratica, sono state parzialmente armonizzate, a prescindere dal fatto che tale armonizzazione derivasse o meno da una decisione vincolante legittimamente adottata dalla Commissione.

- 121 L'art. 15 bis, n. 1, della direttiva 75/319 concerne le AIC «rilasciate conformemente alle disposizioni del [capitolo III]» di tale direttiva. Esso prevede in sostanza che la modifica, la sospensione o la revoca di tali autorizzazioni, su iniziativa di uno Stato membro al fine di assicurare la tutela della sanità pubblica, rientrano nella competenza esclusiva della Commissione, la quale decide previo parere del CPMP conformemente alle procedure disciplinate dagli artt. 13 e 14 della direttiva 75/319. Viceversa, la modifica, la sospensione e la revoca delle AIC che non rientrano nell'ambito di applicazione dell'art. 15 bis restano, in linea di principio, di esclusiva competenza degli Stati membri.

- 122 Nel caso di specie, le ricorrenti sostengono, in sostanza, che autorizzazioni nazionali, armonizzate nell'ambito di una procedura basata sull'art. 12 della direttiva 75/319, continuano a rientrare nella competenza esclusiva degli Stati membri.
- 123 Quanto alla convenuta, essa si basa in particolare sulla sua comunicazione 22 luglio 1998, per affermare che alla gestione di tali autorizzazioni si applica una procedura arbitrale comunitaria.
- 124 Orbene, tale comunicazione non può rappresentare un'interpretazione autentica delle disposizioni pertinenti. Essa può unicamente avere lo scopo di far conoscere l'interpretazione della normativa relativa alle procedure comunitarie di AIC dei medicinali, seguita dalla Commissione. È vero che tale istituzione ha il potere di apportare precisazioni, o anche di integrare talune disposizioni della normativa applicabile per garantirne l'effetto utile, ma, nel caso di una comunicazione del genere, quest'ultima non può tuttavia avere l'effetto di modificare le disposizioni imperative contenute in tale normativa (v., in tal senso, sentenze della Corte 16 giugno 1994, causa C-322/93 P, Peugeot/Commissione, Racc. pag. I-2727, punti 12 e 15, e del Tribunale 22 aprile 1993, causa T-9/92, Peugeot/Commissione, Racc. pag. II-493, punti 44 e 46). In particolare, essa non può sancire l'applicazione di una procedura arbitrale comunitaria che non sia prevista dalla normativa applicabile.
- 125 Nel caso di specie, il dettato degli artt. 12 e 15 bis della direttiva 75/319 non fornisce indicazioni precise. Occorre, pertanto, verificare se, nel sistema del capitolo III di tale direttiva, e alla luce degli obiettivi da essa perseguiti, l'art. 15 bis, n. 1, possa essere interpretato in combinato disposto con l'art. 12 nel senso che esso concerne anche le AIC nazionali armonizzate nell'ambito dell'art. 12.
- 126 A tal fine, alla luce dei fatti del caso di specie e dell'argomentazione delle parti, occorre stabilire, in primo luogo, se, come sostiene la Commissione, l'art. 12

istituisca una procedura arbitrale che opera un trasferimento di competenze dagli Stati membri interessati alla Comunità. Nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319, la modifica, la revoca e la sospensione di AIC armonizzate nell'ambito di una procedura arbitrale sono infatti necessariamente disciplinate dall'art. 15 bis di tale direttiva. Al riguardo, ove la procedura di mutuo riconoscimento, prevista al capitolo III della direttiva 75/319, sia diretta all'adozione di decisioni comuni, non occorre, per qualificare autorizzazioni del genere alla luce delle condizioni di applicazione dell'art. 15 bis, n. 1, di tale direttiva, distinguere a seconda che l'armonizzazione sia stata realizzata al momento del rilascio delle autorizzazioni iniziali oppure successivamente, in occasione di una loro modifica essenziale.

- 127 Per contro, se l'art. 12 va interpretato nel senso che esso instaura una semplice procedura consultiva, la decisione 9 dicembre 1996 è privata di fondamento normativo. Nonostante sia definitiva, in quanto non è stata impugnata in tempo utile, tale decisione non può quindi avere l'effetto di modificare la ripartizione delle competenze tra gli Stati membri e la Comunità, quale risulta dalla normativa pertinente in materia di revoca delle AIC. In un'ipotesi del genere, bisogna verificare, in secondo luogo, se AIC nazionali di medicinali, armonizzate per volontà degli Stati membri previo parere del CPMP ex art. 12 della direttiva 75/319, possano essere assimilate ad AIC «rilasciate ai sensi delle disposizioni [del capitolo III]» di tale direttiva.

Autorità competente a decidere previo parere del CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319

- 128 Occorre stabilire se il deferimento al CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319 (art. 31 del codice) attribuisca alla Commissione competenza a decidere in base alla procedura decisionale di cui all'art. 14 di tale direttiva, benché l'art. 12 si limiti a prevedere espressamente l'applicazione della procedura consultiva disciplinata dall'art. 13. A tal fine, occorre interpretare l'art. 12 della direttiva 75/319 nel sistema del capitolo III di tale direttiva, dopo avere analizzato le

principali disposizioni relative alla procedura di mutuo riconoscimento. Considerata l'imprecisione e la conseguente mancanza di trasparenza di talune disposizioni del capitolo III della direttiva 75/319, l'esame approfondito delle disposizioni relative alla procedura di mutuo riconoscimento, nonostante esse non siano applicabili nel caso di specie, si rende effettivamente indispensabile ai fini dell'interpretazione sistematica dell'art. 12 di tale direttiva.

129 In primo luogo, occorre rammentare che, nella procedura di mutuo riconoscimento istituita dall'art. 9, n. 4, della direttiva 75/319 (art. 28, n. 4, del codice), gli Stati membri interessati riconoscono in linea di principio l'AIC iniziale rilasciata dallo Stato membro di riferimento, entro 90 giorni dalla ricezione della domanda e della relazione di valutazione redatta da tale Stato, tranne nel «caso eccezionale», previsto all'art. 10, n. 1, di tale direttiva (art. 29, n. 1, del codice), in cui uno Stato membro si astenga dal riconoscere l'autorizzazione iniziale.

130 In un'ipotesi del genere, l'art. 10, n. 2, della medesima direttiva (art. 29, n. 2, del codice) prevede una procedura in due fasi. In un primo momento, «[t]utti gli Stati membri interessati si adoperano il più possibile per giungere ad un accordo sulle misure da prendere in merito alla domanda». Qualora essi non giungano a un tale accordo nel termine di cui al precedente punto, essi adiscono, in un secondo momento, il CPMP «ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 13». Tale procedura ha carattere meramente consultivo.

131 Ne risulta che, mentre gli artt. 15 e 15 bis della direttiva 75/319 prevedono esplicitamente l'applicazione della procedure disciplinate dagli artt. 13 e 14 di tale direttiva, l'art. 10, n. 2, non istituisce espressamente una procedura arbitrale comunitaria in caso di fallimento della fase di concertazione fra gli Stati membri. Occorre pertanto interrogarsi sulla portata giuridica da attribuire a tale mancanza di rinvio esplicito alla procedura decisionale di cui all'art. 14, nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento.

132 A tale proposito è giocoforza constatare che lo scopo della procedura di mutuo riconoscimento osta a un'interpretazione letterale dell'art. 10, n. 2, della direttiva 75/319 che escluda l'applicazione della procedura prevista dall'art. 14. Infatti, il dodicesimo 'considerando' del codice, che riprende in sostanza il quarto 'considerando' della direttiva 93/39 che istituisce la procedura di mutuo riconoscimento, recita: «un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale rilasciata da uno Stato membro deve essere riconosciuta dalle autorità competenti degli altri Stati membri, salvo vi siano fondati motivi di ritenere che l'autorizzazione di detto medicinale presenti un rischio per la sanità pubblica. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, si dovrà effettuare una valutazione scientifica del problema a livello comunitario per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati; (...) tale decisione deve essere presa secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri». Inoltre, l'ottavo 'considerando' del regolamento n. 2309/93 conferma che la direttiva 93/39 stabilisce che, in caso di tale disaccordo fra gli Stati membri «il problema sia risolto da una decisione comunitaria cogente basata sulla valutazione scientifica dei vari aspetti da parte [del CPMP]».

133 L'art. 10, n. 2, della direttiva 75/319 va quindi interpretato in combinato disposto con il dodicesimo 'considerando' del codice, nel senso che, qualora gli Stati membri non risolvano le loro divergenze nel termine prescritto, essi sono tenuti ad avviare una procedura arbitrale ricorrendo al CPMP ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 13 e 14 della detta direttiva. In tale contesto, la stretta collaborazione fra la Commissione e gli Stati membri, evocata al dodicesimo 'considerando' del codice, si concretizza mediante l'attuazione della procedura di regolamentazione, nella quale la Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano, composto da rappresentanti degli Stati membri e presieduto da un rappresentante della Commissione, conformemente all'art. 2 ter della direttiva 75/318.

134 Tale interpretazione è conforme al dettato degli artt. 13 e 14 della direttiva 75/319. Infatti, come osserva la Commissione, l'art. 13, n. 5, prevede la trasmissione del parere del CPMP, al termine della procedura consultiva, non

solamente agli Stati membri e ai titolari delle AIC interessati, ma anche alla Commissione. Inoltre, mentre l'art. 13 precisa, al n. 1, che il CPMP delibera ed emette un parere «[q]uando è fatto riferimento alla procedura descritta nel presente articolo», l'art. 14 si limita a stabilire che, entro trenta giorni dalla ricezione del parere, la Commissione elabora un progetto di decisione, e a rinviare alla procedura di regolamentazione ai fini dell'adozione della decisione definitiva. Ne deriva che le procedure di cui agli artt. 13 e 14 della direttiva 75/319 in linea di principio sono dirette a concatenarsi in modo automatico, per sfociare in una decisione comunitaria. Alla luce di quanto esposto, l'interpretazione teleologica e sistematica dell'art. 10, n. 2, di tale direttiva consente di colmare una lacuna nella redazione dell'art. 10, originata dalla mancanza di rinvio esplicito alla procedura di cui all'art. 14.

135 Inoltre, solamente tale interpretazione conferisce un effetto utile alle disposizioni relative alla procedura di mutuo riconoscimento. In particolare, in sede di attuazione della procedura in due fasi prevista dall'art. 10, n. 2, della direttiva 75/319, la seconda fase, avviata proprio in caso di fallimento della concertazione fra gli Stati membri nella prima fase, rischierebbe di rimanere priva di efficacia qualora essa avesse natura meramente consultiva. Per di più, ammettendo tale natura consultiva, mentre la normativa anteriore prevedeva già la consultazione obbligatoria del CPMP in determinati casi, l'istituzione, ad opera della direttiva 93/39, di una prima fase di concertazione precedente al deferimento al CPMP non farebbe che ritardare la consultazione di tale comitato. Nella prospettiva della progressiva armonizzazione delle normative sui medicinali, l'istituzione di una procedura in due fasi si giustifica quindi, logicamente, solo se la seconda fase consiste in un arbitrato vincolante per gli Stati membri.

136 Date tali circostanze, spetta al Tribunale stabilire, in secondo luogo, se alla stregua dell'art. 10, n. 2, l'art. 12 della direttiva 75/319 possa essere interpretato, nel sistema del capitolo III di tale direttiva e alla luce degli obiettivi perseguiti, nel senso che esso prevede implicitamente l'applicazione della procedura di cui all'art. 14.

- 137 Il citato art. 12 (punto 10), è stato ampiamente modificato con la direttiva 93/39. Nella sua precedente versione (come modificata dalla direttiva 83/570), esso recitava: «In casi particolari che presentino un interesse comunitario le autorità competenti degli Stati membri possono adire il [CPMP] prima di decidere in merito a una domanda, sospensione o revoca d'[AIC]».
- 138 Le modifiche apportate all'art. 12 dalla direttiva 93/39 non consentono tuttavia di ritenere che tale articolo, così come emendato, istituisca una procedura arbitrale. Esse sono consistite esclusivamente, da una parte, nell'estendere alla Commissione e ai richiedenti o ai titolari di AIC, l'iniziativa del deferimento al CPMP, in precedenza limitata agli Stati membri. Corrispettivamente, non si evince più in maniera esplicita dal dettato dell'art. 12 che la competenza ad adottare la decisione definitiva spetta alle autorità degli Stati membri interessati, il che si può spiegare con esigenze redazionali, considerato l'ampliamento del novero dei legittimati al deferimento al CPMP. Dall'altra parte, l'accento è stato messo sul fatto che il deferimento al CPMP può avvenire in particolare per tener conto delle informazioni raccolte nell'ambito della farmacovigilanza. Inoltre, il deferimento è divenuto possibile non soltanto prima di qualsiasi decisione su una domanda, sulla sospensione o revoca di un'AIC, ma anche prima di qualsiasi modifica delle condizioni di autorizzazione.
- 139 Date queste circostanze, la Commissione è competente ad adottare decisioni relative ad AIC nazionali, previo deferimento al CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319, solamente se tale competenza discende chiaramente dall'obiettivo di tale disposizione o risulta in modo esplicito dal sistema instaurato dal capitolo III di tale direttiva.
- 140 Orbene, a differenza dell'art. 10, n. 2, della direttiva 75/319, che si riferisce alla procedura di mutuo riconoscimento e, perciò, va interpretato conformemente

all'obiettivo di tale procedura, come specificamente definito al dodicesimo 'considerando' del codice, l'art. 12 della direttiva 75/319, proprio come l'art. 11 di tale direttiva, non rientra fra le disposizioni che disciplinano la procedura di mutuo riconoscimento. Quest'ultima è infatti disciplinata in special modo dagli artt. 9 e 10 per quanto concerne il rilascio delle AIC, e dagli artt. 15 e 15 bis per quanto concerne la loro gestione.

141 D'altro canto, contrariamente a quanto sostiene la Commissione, l'art. 8 della direttiva 75/319 non consente di interpretare l'art. 12 di tale direttiva nel senso che esso istituisce una procedura arbitrale comunitaria o che il parere emesso dal CPMP, e comunicato in particolare agli Stati membri, vincola questi ultimi. L'art. 8 si limita, infatti, a enunciare che il CPMP è stato istituito allo scopo di agevolare l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati membri riguardo alle AIC dei medicinali. La versione francese di tale articolo — la quale, riferendosi all'adozione da parte degli Stati membri di «une attitude commune», riproduce il dettato precedente alla modifica di tale articolo ad opera della direttiva 93/39 e diverge sul punto dalle altre versioni linguistiche — comporta, al riguardo, un errore redazionale.

142 Per tutti questi motivi, nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319, l'art. 12 di tale direttiva, che non contiene definizioni esplicite circa il suo ambito di applicazione, è destinato ad applicarsi nell'ambito residuale della competenza esclusiva degli Stati membri, oppure in sede di rilascio dell'AIC iniziale di un medicinale da parte dello Stato membro di riferimento (v., supra, punti 115 e 116). Ciò premesso, è logico che tale articolo preveda unicamente la possibilità di consultare il CPMP ai sensi dell'art. 13. Infatti, gli Stati membri, che hanno semplicemente la facoltà di consultare il CPMP, non possono vedersi implicitamente privati della loro competenza se si servono di tale facoltà o se la Commissione, il richiedente o il titolare di un'AIC adiscono il CPMP ai sensi dell'art. 12.

143 Al riguardo, contrariamente a quanto afferma la convenuta, la nozione di «interesse comunitario», che determina l'ambito di applicazione dell'art. 12 della

direttiva 75/319 e che già giustificava il deferimento al CPMP ai sensi di tale articolo ancor prima che la direttiva 93/39 istituisse le procedure arbitrali comunitarie, non può legittimare un tale trasferimento di competenza, in assenza di disposizioni esplicite in tal senso.

<sup>144</sup> Inoltre, il dettato degli artt. 13, n. 5, e 14, n. 1, della direttiva 75/319, che conferma che la procedura consultiva e la procedura decisionale comunitaria in linea di principio tendono a essere concatenate (v., supra, punto 134), non consente, di per sé, d'interpretare l'art. 12 nel senso che esso istituisce una procedura arbitrale comunitaria. I citati artt. 13 e 14, invocati dalla convenuta, sono infatti disposizioni meramente procedurali. In assenza di disposizioni che prevedano esplicitamente un trasferimento di competenza alla Comunità, essi non forniscono, pertanto, indicazioni sull'interpretazione dell'art. 12 della direttiva 75/319. Nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319, il collegamento automatico fra la procedura consultiva e la procedura decisionale, attuato dagli artt. 13, n. 5, e 14, n. 1, di tale direttiva, riguarda specificamente la procedura di mutuo riconoscimento, che è precisamente l'oggetto di tale capitolo, ripreso peraltro al capo 4 del titolo III del codice, intitolato «Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni».

<sup>145</sup> Inoltre, il fatto che l'art. 15 bis, n. 2, della direttiva 75/319 autorizzi, in via eccezionale, «fatto salvo il disposto dell'articolo 12», uno Stato membro a sospendere un'AIC di un medicinale, in attesa che sia presa una decisione definitiva, non fornisce indicazioni circa l'interpretazione dell'art. 12.

<sup>146</sup> Infine, nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319, la differente natura, da una parte, delle procedure istituite dagli artt. 11 e 12 e, dall'altra, della procedura arbitrale istituita dall'art. 10, n. 2, è del pari attestata dalle diversità sostanziali concernenti i documenti da trasmettere al CPMP. Mentre, nell'ambito della procedura arbitrale, il comitato riceve la comunicazione di tutti i documenti e di tutte le informazioni di cui segnatamente all'art. 4 della direttiva 65/65, gli

artt. 11 e 12 prevedono unicamente che «gli Stati membri e il responsabile dell'immissione in commercio trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione». Tali elementi confermano la natura meramente consultiva delle procedure istituite dagli artt. 11 e 12.

147 Ne consegue che, nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319 e alla luce degli obiettivi ch'essa persegue, l'art. 12 non può essere interpretato nel senso che esso autorizza implicitamente la Commissione ad adottare una decisione vincolante, ai sensi della procedura di cui all'art. 14.

148 Tuttavia, nel caso di specie, ove la decisione 9 dicembre 1996 è stata attuata dagli Stati membri interessati, occorre verificare se, nel sistema del capitolo III di tale direttiva, le autorizzazioni armonizzate da questi ultimi, previa consultazione del CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319, possono ugualmente essere assimilate alle AIC rilasciate ai sensi delle disposizioni del capitolo III (v., supra, punto 127).

Qualifica delle AIC nazionali armonizzate dagli Stati membri, previo parere del CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319

149 Il regime di armonizzazione previsto al capitolo III della direttiva 75/319 si basa sul principio del mutuo riconoscimento, accompagnato da procedure arbitrali vincolanti, come già constatato (v., supra, punti 115 e 128-135). In tale ambito, le AIC nazionali armonizzate conformemente a un parere del CPMP ai sensi dell'art. 12 della detta direttiva non rientrano, in linea di principio, nella nozione di AIC «rilasciata conformemente alle disposizioni del [capitolo III]», ai sensi dell'art. 15 bis, n. 1, di tale direttiva.

- 150 Infatti, come già statuito (v., supra, punti 136-147), l'art. 12 della direttiva 75/319 instaura, nell'ambito della competenza degli Stati membri, una procedura meramente consultiva, di natura, fra l'altro, facoltativa e che, per giunta, può essere avviata non soltanto dagli Stati membri interessati, ma anche dalla Commissione, dal richiedente o dal titolare di una AIC. In tale contesto, in mancanza di esplicite disposizioni, il principio sancito dall'art. 5, primo comma, CE, in forza del quale la Comunità agisce nei limiti delle competenze che le sono conferite, osta all'interpretazione dell'art. 15 bis, n. 1, della direttiva 75/319 nel senso che l'armonizzazione di determinate AIC, conformemente a un parere non vincolante del CPMP ai sensi dell'art. 12 di tale direttiva, può avere l'effetto di privare gli Stati membri interessati della loro competenza, comportando l'applicazione della procedura arbitrale prevista dall'art. 15 bis ai fini dell'adozione di qualunque ulteriore decisione sulla sospensione o sulla revoca di tali autorizzazioni.
- 151 Inoltre, va segnalato che né la direttiva 93/39, nel preambolo, né il capitolo III della direttiva 75/319 menzionano in via generale, fra gli obiettivi perseguiti, l'idea di perpetuare l'armonizzazione, invocata dalla Commissione. Nel sistema del capitolo III della direttiva 75/319, tale perpetuazione è inerente unicamente all'obiettivo specifico perseguito con la procedura di mutuo riconoscimento, e si è tradotta nell'instaurazione delle procedure arbitrali di cui agli artt. 15 e 15 bis di tale direttiva, per quanto riguarda la gestione delle AIC rilasciate nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento.
- 152 In tale contesto, non è possibile, contrariamente a quanto afferma la Commissione, interpretare l'art. 15 bis, n. 1, in combinato disposto con l'art. 12 della direttiva 75/319, in analogia con l'art. 15 ter della medesima direttiva, secondo il quale «[g]li articoli 15 e 15 bis si applicano, per analogia, alle specialità medicinali autorizzate dagli Stati membri a seguito di un parere del comitato emesso anteriormente al 1° gennaio 1995 in conformità dell'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE».

153 Infatti, l'inserimento dell'art. 15 ter nel capitolo III della direttiva 75/319 si spiega con la specificità del settore dei medicinali di alta tecnologia, disciplinato, dal 1° gennaio 1995, dal regolamento n. 2309/93, che istituisce la procedura comunitaria centralizzata. Esso traduce esplicitamente la volontà di sottoporre la gestione di tali medicinali a un sistema di arbitrato comunitario transitorio, allorché essi sono stati autorizzati sotto l'egida della direttiva 87/22, abrogata a decorrere dal 1° gennaio 1995 dalla direttiva del Consiglio 14 giugno 1993, 93/41/CEE (GU L 214, pag. 14). Al riguardo occorre rammentare che la direttiva 87/22 aveva instaurato, come si evince dal suo settimo 'considerando', «al fine di stabilire decisioni uniformi nell'intera Comunità (...) un meccanismo comunitario di concertazione, che preced[e] qualsiasi decisione nazionale». Tale procedura era stata istituita perché le «procedure di coordinamento delle decisioni nazionali» previste dalla direttiva 75/319 come modificata dalla direttiva 83/570, non erano state ritenute «sufficienti per assicurare ai medicinali di alta tecnologia quel vasto mercato comunitario loro necessario» (terzo e quinto 'considerando' della direttiva 87/22).

154 Date tali circostanze, non si può stabilire alcuna analogia fra le AIC armonizzate ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319 e le autorizzazioni rilasciate nell'ambito della direttiva 87/22. Queste ultime infatti sono state sottoposte in via transitoria al sistema instaurato dagli artt. 15 e 15 bis della direttiva 75/319, al fine di assicurare l'adozione delle decisioni uniformi necessarie allo sviluppo dei medicinali di alta tecnologia, successivamente all'entrata in vigore della procedura comunitaria centralizzata in tale settore.

155 Per tutti questi motivi, nel sistema della direttiva 75/319, la nozione di AIC rilasciata ai sensi delle disposizioni del capitolo III di tale direttiva, di cui all'art. 15 bis, n. 1, non può essere interpretata nel senso che essa include anche le autorizzazioni armonizzate previa consultazione del CPMP ai sensi dell'art. 12. Le decisioni impugnate sono pertanto prive di fondamento normativo e il motivo relativo all'incompetenza della Commissione è fondato.

- 156 Peraltro, anche supponendo che la Commissione sia stata competente ad adottare le decisioni impugnate, queste sarebbero comunque viziata da illegittimità per violazione delle disposizioni dell'art. 11 della direttiva 65/65. Al riguardo il Tribunale dichiara quanto segue.

*2. Sull'interpretazione delle condizioni di revoca delle AIC di medicinali elencate all'art. 11 della direttiva 65/65*

*Esposizione sommaria degli argomenti delle parti*

- 157 Le ricorrenti sostengono che le decisioni impugnate violano l'art. 11 della direttiva 65/65 sotto tre profili. In primo luogo, esse contravverrebbero al regime di prova previsto da tale articolo. Infatti, la prova della mancanza di effetto terapeutico o della nocività di una sostanza autorizzata spetterebbe all'autorità competente, ai sensi del suesposto art. 11. Inoltre, in caso di revoca dell'AIC di un medicinale, la mancanza di effetto terapeutico o la nocività di tale medicinale nelle normali condizioni d'impiego dovrebbero essere accertate con sicurezza, mentre, in caso di domanda di autorizzazione, una giustificazione insufficiente, compresa una controversia fra esperti del mondo scientifico, potrebbe comportare un rifiuto dell'autorizzazione. Orbene, nel caso di specie, il CPMP e la Commissione si sarebbero basati su semplici dubbi e avrebbero trasferito l'onere della prova ai titolari delle autorizzazioni dei medicinali in parola.

- 158 In secondo luogo, le ricorrenti nelle cause T-74/00 e T-137/00 reputano che l'art. 11 della direttiva 65/65 non preveda l'analisi del rapporto rischi/benefici.

159 In terzo luogo, tutte le ricorrenti sostengono che il criterio dell'efficacia a lungo termine, sul quale si fondano le decisioni impugnate, non sia corroborato da nuovi dati scientifici che giustifichino la revoca delle AIC dei medicinali di cui trattasi.

160 Secondo le ricorrenti nelle cause T-74/00 e T-141/00, tale criterio avrebbe l'effetto di privilegiare le cure a lungo termine a base di orlistat e sibutramina, due nuove sostanze autorizzate di recente e che non sarebbero state sufficientemente testate. Per contro, l'amfepramone rappresenterebbe un'alternativa nota, senza rischi di effetti non desiderati imprevisti.

161 All'udienza, tutte le ricorrenti hanno del pari rilevato che, in seguito alle decisioni impugnate, rimangono sul mercato comunitario solamente due sostanze destinate al trattamento dell'obesità, l'orlistat e la sibutramina. La revoca delle AIC dei medicinali di cui trattasi nel caso di specie, in violazione delle condizioni enunciate all'art. 11 della direttiva 65/65, lederebbe in tal modo gli interessi di tutela della salute, considerata la gravità delle malattie connesse all'obesità. I medicinali contenenti amfepramone continuerebbero d'altra parte a essere autorizzati negli Stati Uniti, e la FDA avrebbe nuovamente autorizzato i medicinali contenenti fentermina.

162 La Commissione sostiene, dal canto suo, in primo luogo, che, contrariamente a quanto affermano le ricorrenti, i dati scientifici più recenti giustificavano, nel caso di specie, una valutazione dell'efficacia delle sostanze di cui trattasi diversa da quella effettuata nel parere del CPMP del 17 luglio 1996. Il CPMP avrebbe esplicitamente indicato, nelle sue conclusioni scientifiche allegate alle decisioni impugnate, che l'elemento nuovo, rispetto a quelli di cui disponeva nel 1996, consisteva nel «mutamento dei criteri scientifici in materia di lotta all'obesità». A tale proposito, dagli orientamenti del CPMP risulterebbe che, a causa della natura

cronica di tale malattia, l'efficacia terapeutica per il trattamento dell'obesità richiede una riduzione significativa e a lungo termine del peso corporeo (almeno per un anno). Tale criterio dell'efficacia a lungo termine sarebbe sancito anche nella linea guida scozzese, del novembre 1996, nella linea guida del Royal College of Physicians, del dicembre 1998, e nella linea guida dell'American Society for Clinical Nutrition, del 1998, che rispecchierebbero un ampio consenso medico.

163 La convenuta precisa che le «norme» scientifiche attuali citate nella prima parte degli orientamenti del CPMP, che contengono considerazioni generali circa il trattamento dell'obesità, erano applicabili nella fattispecie. Al contrario, le raccomandazioni specifiche ma non vincolanti relative alle sperimentazioni cliniche, che costituiscono la seconda parte di tali orientamenti, non riguarderebbero i medicinali che hanno già ottenuto un'AIC e non sarebbero state applicate nel caso di specie.

164 D'altra parte, il CPMP, nelle osservazioni comunicate al Tribunale dalla Commissione in risposta a quesiti scritti, e l'esperto che assisteva la Commissione all'udienza, la sig.ra Saint-Raymond, hanno confermato che il criterio dell'efficacia a lungo termine applicato nella fattispecie non si fondava su informazioni o dati scientifici nuovi. Infatti, nel 1999, il CPMP avrebbe basato la sua valutazione sui dati scientifici di cui disponeva già nel 1996, dal momento che, nel frattempo, ci sarebbero stati solo altri due studi, privi di valore aggiunto data la loro scarsa qualità, relativi rispettivamente all'amfepramone e alla fentermina. I nuovi elementi scientifici sarebbero consistiti, nel caso di specie, in un nuovo consenso all'interno della comunità medica, espresso mediante le linee guida sopra menzionate, secondo il quale le sostanze di cui trattasi non sarebbero più ritenute efficaci. Progressi del genere nella valutazione scientifica di un trattamento, che portano all'abbandono di quest'ultimo, sarebbero frequenti. A titolo esemplificativo, la streptomina, la quale forse continua ad agire sul bacillo di Koch, non sarebbe più impiegata nel trattamento della tubercolosi perché la comunità medica riconosce che sono efficaci altri medicinali.

165 In tale contesto, la Commissione riconosce che le spettava, ai sensi dell'art. 11, n. 1, della direttiva 65/65, provare la mancanza di efficacia terapeutica delle sostanze di cui trattasi. Nella fattispecie, contrariamente a quanto affermano le ricorrenti, essa non avrebbe ritenuto che queste ultime fossero obbligate a dimostrare che i medicinali contenenti le sostanze in parola avessero un effetto a lungo termine. La conclusione del CPMP circa la mancanza di efficacia delle sostanze esaminate non si fonderebbe su semplici dubbi. Al contrario, dalle sue conclusioni scientifiche, allegate alle decisioni impugnate, risulterebbe che il CPMP ha effettuato un'analisi degli effetti terapeutici delle sostanze in parola, sulla base dei dati scientifici a sua disposizione, giungendo alla conclusione della loro inefficacia, perché pare che esse comportino solo una lieve perdita di peso e a breve termine. Infatti, non vi sarebbero studi controllati che dimostrino che queste ultime abbiano un'efficacia a lungo termine sul peso corporeo o apportino un beneficio clinico nell'ambito di un trattamento dell'obesità. All'udienza la Commissione ha sottolineato che il CPMP non ha il compito di far eseguire studi scientifici per ottenere informazioni supplementari.

166 La convenuta fa valere che, nella fattispecie, era impossibile ritenere che l'effetto a breve termine delle sostanze in parola potesse comportare un beneficio a lungo termine, perché la perdita di peso iniziale non impedirebbe una rapida riassunzione di peso quando il trattamento viene interrotto, come avrebbe rilevato il CPMP nelle sue conclusioni scientifiche. Nella causa T-141/00, essa segnala che recenti studi clinici dimostrano al contrario che altri medicinali destinati al trattamento dell'obesità, quali lo Xenical (che contiene orlistat) e il Reductil, Zelum, Reduxade (che contiene sibutramina), consentono di ottenere perdite di peso soddisfacenti dopo un trattamento di un anno, senza peraltro comportare una perdita di peso eccessiva. Un trattamento con Xenical, autorizzato nella Comunità dal 29 luglio 1998, può essere seguito per due anni. Esso comporterebbe taluni effetti secondari innocui e non presenterebbe il rischio di dipendenza. Quanto ai medicinali chiamati Reductil, Zelum, Reduxade, autorizzati in Germania dal gennaio 1999, potrebbero essere usati per un periodo massimo di dodici mesi.

167 Nelle sue osservazioni comunicate al Tribunale dalla Commissione in risposta a un quesito scritto del Tribunale, il CPMP ha tuttavia segnalato di aver valutato il

rapporto rischi/benefici degli anoressizzanti di cui trattasi sulla base solamente delle loro caratteristiche individuali, senza prendere in considerazione l'esistenza di altre sostanze. In particolare, le sue conclusioni non si fonderebbero su un raffronto dell'efficacia di tali anoressizzanti con quella di medicinali che possono essere impiegati a lungo termine. A tale proposito, l'esperta che assisteva la Commissione all'udienza ha confermato, rispondendo a un quesito del Tribunale, che il CPMP non disponeva, quando ha emesso i suoi pareri definitivi sulle sostanze in parola, di studi comparati su tali sostanze, la sibutramina e l'orlistat. Ella ha rilevato che il CPMP, in certi casi, richiede studi comparati al fine di valutare l'efficacia di un nuovo medicinale, quando esiste già un medicinale dall'impiego medico consolidato, dall'efficacia risaputa e con un livello accettabile di sicurezza. Invece, nella fattispecie, una richiesta del genere non sarebbe stata adeguata, per valutare di nuovo medicinali vecchi, autorizzati da più di quindici o venti anni sulla base dei criteri scientifici applicabili all'epoca. Infatti, un esame comparato avrebbe richiesto di sottoporre tali medicinali a nuovi studi, conformi ai parametri attuali. Infine, per quanto riguarda la sibutramina, il CPMP ha precisato che, dopo la sua autorizzazione iniziale in Germania, nel gennaio 1999, tale sostanza è stata autorizzata in numerosi Stati membri conformemente alla procedura di mutuo riconoscimento. Quest'ultima avrebbe successivamente condotto alla decisione 26 marzo 2001 della Commissione ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319, che ha assoggettato il mantenimento dell'AIC dei medicinali contenenti tale sostanza a una serie di condizioni. Nel marzo 2002 sarebbe stata avviata una procedura di revoca di tali autorizzazioni per ragioni di sicurezza, sulla base dell'art. 36 del codice (il quale riprende l'art. 15 bis della direttiva 75/319).

<sup>168</sup> In secondo luogo, la convenuta respinge la tesi dell'innocuità dei medicinali contenenti le sostanze in parola, nelle normali condizioni d'impiego. Essa sottolinea che i rischi constatati dal CPMP nel 1999 erano già stati presi in considerazione nella decisione 9 dicembre 1996.

<sup>169</sup> L'insufficiente efficacia terapeutica dei medicinali contenenti le sostanze di cui trattasi, alla luce dei criteri scientifici attuali, sarebbe stata così ponderata,

conformemente all'art. 11 della direttiva 65/65, con i «rischi invariati ma indiscutibili» di tali tipi di sostanze, il che avrebbe indotto il CPMP a concludere che il rapporto rischi/benefici era sfavorevole.

### *Giudizio del Tribunale*

- 170 Occorre definire innanzi tutto l'ambito giuridico nel quale si iscrive la revoca di un'AIC, prima di valutare più in particolare la conformità delle decisioni impugnate alle condizioni di revoca elencate dalla normativa applicabile.

### Criteri di revoca di un'AIC e regime di prova

- 171 Le condizioni sostanziali di revoca di un'AIC, al fine di garantire la tutela della sanità pubblica, sono disciplinate esclusivamente dall'art. 11 della direttiva 65/65, conformemente all'art. 21 di tale direttiva, il quale dispone che l'AIC può essere rifiutata, sospesa o revocata solamente per i motivi enunciati nella detta direttiva (v., in tal senso, sentenza della Corte 7 dicembre 1993, causa C-83/92, *Pierrel e a.*, Racc. pag. I-6419, punti 21-23).
- 172 Risulta espressamente dall'art. 11, primo comma, della direttiva 65/65 che l'autorità competente deve sospendere o revocare l'AIC di un medicinale, allorché risulti che quest'ultimo è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, o è inefficace o non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

- 173 Le condizioni summenzionate, che accompagnano la revoca di un'autorizzazione, vanno interpretate conformemente al principio generale, elaborato dalla giurisprudenza, secondo il quale la tutela della salute deve incontestabilmente assumere un'importanza preponderante rispetto a considerazioni di ordine economico (v., in particolare, ordinanza della Corte 12 luglio 1996, causa C-180/96 R, Regno Unito/Commissione, Racc. pag. I-3903, punto 93, e sentenza della Corte 17 luglio 1997, causa C-183/95, Affish, Racc. pag. I-4315, punto 43).
- 174 Nell'ambito del rilascio e della gestione delle AIC dei medicinali, tale principio impone, in primo luogo, che siano prese in considerazione esclusivamente le esigenze di tutela della salute, in secondo luogo, la nuova valutazione del rapporto rischi/benefici di un medicinale quando nuovi dati suscitino dubbi sulla sua efficacia o sulla sua sicurezza e, in terzo luogo, l'attuazione del regime di prova conformemente al principio di precauzione, implicitamente richiamato dalla Commissione (v., supra, punto 165), il quale rappresenta il corollario in particolare del principio della preminenza delle esigenze connesse alla tutela della salute sugli interessi economici.

— Presa in considerazione esclusivamente delle esigenze di tutela della salute, nelle decisioni concernenti l'autorizzazione dei medicinali

- 175 Il principio generale della preminenza della tutela della salute è espressamente sancito, nel settore dei medicinali per uso umano, dal primo 'considerando' della direttiva 65/65 (punto 2 del preambolo del codice), il quale enuncia che ogni regolamentazione in materia di produzione e di distribuzione delle specialità medicinali «deve avere come obiettivo essenziale la tutela della sanità pubblica», e dal terzo 'considerando' della direttiva 93/39, il quale precisa che «nell'interesse della sanità pubblica e del consumatore dei medicinali la decisione sull'[AIC] dei medicinali deve basarsi esclusivamente su criteri di qualità, sicurezza ed efficacia (...) ampiamente armonizzati dalla direttiva 65/65».

176 Tali disposizioni confermano che vanno prese in considerazione solamente le esigenze legate alla tutela della salute al momento del rilascio di un'AIC ai sensi dell'art. 5 della direttiva 65/65 (art. 26 del codice), al momento del rinnovo di una tale autorizzazione in attuazione dell'art. 10, n. 1, di tale direttiva (art. 24 del codice), e nell'ambito della gestione delle AIC in attuazione dell'art. 11 della medesima direttiva (art. 116 del codice).

177 In particolare, alla luce della preminenza così riconosciuta alla tutela della salute, il titolare di un'AIC di un medicinale, la quale è valida cinque anni ed è rinnovabile per periodi quinquennali ai sensi dell'art. 10 della direttiva 65/65, non può pretendere, in forza del principio della certezza del diritto, una tutela specifica dei suoi interessi durante il periodo di validità dell'autorizzazione, se l'autorità competente dia piena prova che tale medicinale non soddisfa più taluno dei criteri elencati all'art. 11 di tale direttiva, tenuto conto dei progressi delle conoscenze scientifiche e dei nuovi dati raccolti in particolare nell'ambito della farmacovigilanza.

— Nuova valutazione del rapporto rischi/benefici alla luce di nuovi dati

178 Occorre sottolineare che, al momento di ogni valutazione di un medicinale, il grado di nocività che l'autorità competente può considerare accettabile dipende concretamente dai benefici attesi dal medicinale. Infatti, come risulta dal settimo 'considerando' della direttiva 75/318, le nozioni di «nocività» e di «effetto terapeutico» possono essere esaminate solo in relazione reciproca ed hanno solo un significato relativo giudicato in base al grado di sviluppo della scienza. Tale disposizione è stata peraltro ripresa al settimo 'considerando' del preambolo del codice dei medicinali, il che conferma appunto che l'esigenza di un'analisi del

rapporto rischi/benefici di un medicinale non riguarda esclusivamente il rilascio di un'AIC, ma si applica segnatamente nell'ambito di una procedura di revoca di un'autorizzazione del genere, contrariamente a quanto affermato dalle ricorrenti. Inoltre, nell'introduzione dell'allegato della direttiva 75/318, il legislatore in sostanza sottolinea che ogni nuovo dato o nuova informazione devono essere presentati alle autorità competenti, dopo il rilascio dell'AIC, «ai fini del controllo costante degli effetti positivi e negativi».

- 179 In tale contesto, contrariamente alla tesi delle ricorrenti, la proposta di direttiva che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante il codice, presentata dalla Commissione il 26 novembre 2001 [COM(2001) 404 def.], la quale menziona espressamente l'analisi del rapporto rischi/benefici all'art. 116 del codice (corrispondente all'art. 11 della direttiva 65/65), si limita a esplicitare le condizioni elencate in tale articolo, come attualmente in vigore.
- 180 Ne consegue, in particolare, che le ragioni che hanno condotto un'autorità competente a mantenere l'AIC di un medicinale nonostante l'esistenza di determinati effetti nocivi possono venire meno se la detta autorità constata che i benefici che giustificavano tale autorizzazione, cioè l'esistenza di un'efficacia terapeutica, non sono più presenti, di modo che il medicinale di cui trattasi non offre più un rapporto rischi/benefici favorevole [v. ordinanza del presidente della Corte 11 aprile 2001, causa C-459/00 P(R), Commissione/Trenker, Racc. pag. I-2823, punto 67].

— Regime di prova in relazione al principio di precauzione

- 181 D'altro canto, in presenza di incertezze scientifiche, spetta all'autorità competente esaminare il medicinale di cui trattasi conformemente al principio di

precauzione. Occorre pertanto ricordare la fonte e il tenore di tale principio, prima di precisarne l'incidenza sul regime di prova, nell'ambito del sistema di autorizzazione preventiva dei medicinali.

182 Il principio di precauzione è espressamente sancito, in materia ambientale, dall'art. 174, n. 2, CE, il quale attribuisce a tale principio una forza vincolante. Peraltro, l'art. 174 iscrive, al n. 1, la protezione della salute umana fra gli obiettivi della politica della Comunità in questa materia.

183 Nonostante sia menzionato nel Trattato solamente in relazione alla politica ambientale, il principio di precauzione ha quindi un ambito di applicazione più ampio. Esso è destinato ad applicarsi, al fine di assicurare un livello elevato di protezione della salute, della sicurezza dei consumatori e dell'ambiente, in tutti gli ambiti di azione della Comunità. In particolare, l'art. 3, lett. p), CE prevede tra le politiche e le azioni della Comunità, «un contributo al conseguimento di un elevato livello di protezione della salute». Del pari, l'art. 153 CE mira a un elevato livello di protezione dei consumatori e l'art. 174, n. 2, CE attribuisce lo scopo di garantire un elevato livello di protezione alla politica della Comunità in materia ambientale. Inoltre, le esigenze di tale elevato livello di protezione dell'ambiente e della salute umana sono esplicitamente integrate nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e azioni della Comunità, in forza, rispettivamente, degli artt. 6 CE e 152, n. 1, CE.

184 Ne consegue che il principio di precauzione può essere definito come un principio generale del diritto comunitario che fa obbligo alle autorità competenti di adottare provvedimenti appropriati al fine di prevenire taluni rischi potenziali per

la sanità pubblica, per la sicurezza e per l'ambiente, facendo prevalere le esigenze connesse alla protezione di tali interessi sugli interessi economici. Infatti, essendo le istituzioni comunitarie responsabili, in tutti i loro ambiti d'azione, della tutela della salute, della sicurezza e dell'ambiente, il principio di precauzione può essere considerato come un principio autonomo che discende dalle menzionate disposizioni del Trattato.

185 Secondo una giurisprudenza consolidata, in materia sanitaria, il principio di precauzione implica che, nel caso sussistano incertezze quanto all'esistenza o alla portata dei rischi per la salute delle persone, le istituzioni possono prendere provvedimenti di tutela senza dover attendere che la realtà e la gravità di tali rischi siano pienamente dimostrate (sentenza della Corte 5 maggio 1998, causa C-180/96, Regno Unito/Commissione, Racc. pag. I-2265, punto 99, e sentenza del Tribunale 16 luglio 1998, causa T-199/96, Bergaderm e Goupil/Commissione, Racc. pag. II-2805, punto 66). Prima che la giurisprudenza sancisse il principio di precauzione sulla base delle disposizioni del Trattato, tale principio era implicitamente applicato nell'ambito del sindacato sulla proporzionalità (v., in tal senso, ordinanza Regno Unito/Commissione, cit., punti 73-78, e ordinanza del presidente del Tribunale 13 luglio 1996, causa T-76/96 R, The National Farmers' Union e a./Commissione, Racc. pag. II-815, punti 82-93, in particolare punto 89).

186 Nel caso in cui la valutazione scientifica non consenta di stabilire con sufficiente certezza l'esistenza del rischio, la scelta di ricorrere o di non ricorrere al principio di precauzione dipende generalmente dal livello di protezione scelto dall'autorità competente nell'esercizio del suo potere discrezionale (sulla distinzione fra, da una parte, il parere scientifico e, dall'altra, tale potere discrezionale dell'autorità competente, v. sentenza della Corte 24 novembre 1993, causa C-405/92, Mondiet, Racc. pag. I-6133, punto 31, e conclusioni dell'avvocato generale Gulmann in tale causa, paragrafo 28). Tale scelta deve tuttavia essere conforme al principio della preminenza della tutela della salute, della sicurezza e dell'ambiente sugli interessi economici, nonché ai principi di proporzionalità e di non discriminazione.

- 187 Nel sistema comunitario di autorizzazione preventiva dei medicinali, l'autorità competente in via di principio esercita il suo potere discrezionale in sede di valutazione della domanda di AIC di un medicinale, nell'ambito della ponderazione dei benefici e dei rischi di tale medicinale, fatta salva la possibilità di rivedere ancora l'analisi di tale rapporto, alla luce di nuovi dati scientifici.
- 188 Per quanto riguarda più in particolare il regime di prova applicabile in tale sistema, spetta all'azienda che richiede l'AIC di un medicinale dimostrare, da una parte, l'efficacia di tale medicinale e, dall'altra, la sua innocuità. Tale prova deve fondarsi in particolare su sperimentazioni conformi alle disposizioni della direttiva 75/318.
- 189 Inoltre, in sede di esame della domanda di rinnovo di un'autorizzazione, la cui validità è limitata a cinque anni ai sensi dell'art. 10, n. 1, della direttiva 65/65, la valutazione del medicinale si effettua, ai sensi di tale articolo, sulla base dello stato dei dati della farmacovigilanza e delle altre informazioni pertinenti per la sorveglianza dei medicinali.
- 190 Peraltro, risulta dall'art. 10, n. 2, di tale medesima direttiva che è solamente «[i]n circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente», che l'autorizzazione può essere soggetta a taluni obblighi specifici, diretti, in particolare, a procedere a studi complementari dopo il rilascio dell'autorizzazione. Tali decisioni eccezionali possono essere adottate solo per motivi oggettivi e verificabili, previsti nella parte IV, lett. G, dell'allegato della direttiva 75/318, cioè, in particolare, quando il grado di sviluppo della scienza non consente al richiedente di AIC di dare le informazioni complete sull'efficacia e sull'innocuità, nelle normali condizioni d'impiego, del medicinale di cui tratta.

191 In tale sistema, a parte la situazione speciale prevista dall'art. 10, n. 2, della direttiva 65/65, il titolare dell'AIC di un medicinale non è tenuto, durante il periodo di validità di tale autorizzazione, a fornire la prova dell'efficacia e/o dell'innocuità di tale medicinale. Spetta senza dubbio all'autorità competente, come riconosce la Commissione, dimostrare che si sia verificata qualcuna delle condizioni alternative relative alla revoca, alla modifica o alla sospensione di un'AIC, elencate dall'art. 11 della direttiva 65/65. Contrariamente a quanto affermano le ricorrenti, il fatto di ammettere che, in caso di incertezze di ordine scientifico, ragionevoli dubbi sull'efficacia o sull'innocuità di un medicinale possono giustificare un provvedimento precauzionale non può essere assimilato a un'inversione dell'onere della prova.

192 Il principio di precauzione impone infatti di sospendere o di revocare un'AIC in presenza di nuovi dati che suscitano seri dubbi circa la sicurezza o l'efficacia del medicinale di cui trattasi, quando tali dubbi portino a un giudizio sfavorevole del rapporto rischi/benefici di tale medicinale (v., supra, punto 178). In tale contesto, l'autorità competente può limitarsi a fornire, conformemente al regime comune di prova, indizi seri e concludenti i quali, senza eliminare l'incertezza scientifica, consentano ragionevolmente di dubitare dell'innocuità e/o dell'efficacia del medicinale.

193 D'altro canto, i passi della normativa che sottolineano la relatività della valutazione di un medicinale, in particolare il settimo e l'ottavo 'considerando' della direttiva 75/318, si riferiscono al «grado di sviluppo della scienza» e a «nuove scoperte». Inoltre, si evince dall'introduzione dell'allegato della direttiva 75/318 che il rapporto rischi/benefici deve essere valutato costantemente sulla base di qualunque nuovo dato o nuova informazione trasmessi alle autorità competenti.

194 In tale contesto, a parte l'ipotesi eccezionale in cui l'autorità competente riconosca in modo circostanziato di aver errato nel valutare il medicinale esaminato al momento del rilascio o di un'eventuale decisione di mantenimento o di rinnovo dell'AIC, si deve ritenere che la revoca di un'AIC si giustifichi in via di principio solo se l'esistenza di nuovi rischi potenziali o l'ipotesi di inefficacia sono suffragate da nuovi e oggettivi dati o informazioni di ordine medico e/o scientifico. In particolare, l'applicazione di un nuovo criterio di valutazione, sul quale esista ormai un consenso all'interno della comunità medica, si giustifica, del tutto logicamente, durante il periodo di validità dell'autorizzazione, solo se tale evoluzione si basa su nuovi dati o informazioni.

195 Tali esigenze sono del tutto conformi alla necessità di garantire, nella gestione delle AIC dei medicinali, il livello più elevato possibile di tutela della salute. Prima di ottenere l'AIC di un medicinale, infatti, il richiedente deve comprovare che tale medicinale offre un rapporto rischi/benefici favorevole. Inoltre, la validità dell'autorizzazione di norma è limitata a un periodo di cinque anni rinnovabile. Date tali circostanze, il sistema d'autorizzazione preventiva consente di presumere, durante tale periodo, che il medicinale in parola offra, in assenza di seri indizi contrari, un rapporto rischi/benefici favorevole, fatta salva la possibilità di sospendere l'autorizzazione in caso di urgenza. In mancanza di siffatti indizi, l'esigenza di non ridurre il ventaglio di medicinali disponibili per il trattamento di una data malattia depone a favore del mantenimento del medicinale sul mercato, per consentire, in ogni situazione, che venga prescritto il medicinale più appropriato.

### Esame delle decisioni impugnate

196 Occorre delimitare, in via preliminare, la portata del controllo giudiziario, prima di valutare la legittimità delle decisioni impugnate.

- 197 La procedura istituita dall'art. 15 bis della direttiva 75/319 si caratterizza per il ruolo essenziale attribuito all'oggettiva e approfondita valutazione scientifica, da parte del CPMP, delle sostanze esaminate. Sebbene il parere emesso da tale comitato non vincoli la Commissione, nondimeno esso ha un'importanza decisiva, tanto che, all'occorrenza, l'irregolarità di tale parere va considerata una violazione delle forme sostanziali che vizia la legittimità della decisione di tale istituzione.
- 198 Infatti, poiché la Commissione non è in grado di effettuare valutazioni scientifiche sull'efficacia e/o sulla nocività di un medicinale, la consultazione obbligatoria del CPMP è diretta a fornirle gli elementi di valutazione scientifica indispensabili perché essa possa stabilire, con cognizione di causa, i provvedimenti adatti a garantire un elevato livello di tutela della salute (v., per analogia, per quanto riguarda i prodotti cosmetici, sentenze della Corte 25 gennaio 1994, causa C-212/91, Angelopharm, Racc. pag. I-171, punti 31, 32 e 38, e del Tribunale, Bergaderm e Goupil/Commissione, cit., punto 64).
- 199 In tale contesto, per la valutazione della legittimità di una decisione della Commissione basata sull'art. 15 bis della direttiva 75/319, il giudice comunitario può essere chiamato a esercitare il suo controllo, da una parte, sulla legittimità estrinseca del parere scientifico del CPMP e, dall'altra, sull'esercizio, da parte della Commissione, del suo potere discrezionale.
- 200 Per quanto concerne il parere del CPMP, il Tribunale non può sostituire la propria valutazione a quella del comitato. Infatti, il controllo giudiziario si esercita solamente sulla regolarità dei lavori del CPMP, nonché sulla coerenza interna e sulla motivazione del suo parere. A proposito di quest'ultimo aspetto, il giudice è unicamente legittimato a verificare se il parere contenga una motivazione che consente di valutare le considerazioni sulle quali esso si basa e se esso stabilisca un nesso comprensibile fra gli accertamenti medici e/o scientifici e le conclusioni cui perviene. A tale proposito, occorre sottolineare che il CPMP è

tenuto a indicare, nel suo parere, le principali relazioni e perizie scientifiche sulle quali si fonda, e a precisare, in caso di notevoli divergenze, i motivi per i quali esso si discosta dalle conclusioni delle relazioni o delle perizie delle aziende interessate. Tale obbligo si impone in particolar modo in caso di incertezze di ordine scientifico. Assicurando che la consultazione del CPMP avvenga in contraddittorio e in modo trasparente, tale obbligo garantisce che la sostanza di cui trattasi è stata oggetto di una valutazione scientifica approfondita e oggettiva, basata su un confronto tra le tesi scientifiche più rappresentative e le posizioni scientifiche avanzate dai laboratori farmaceutici interessati (v. sentenza del Tribunale 15 dicembre 1999, causa T-27/98, Nardone/Commissione, Racc. PI pag I-A-267 e II-1293, punti 30 e 88).

201 Per quanto riguarda l'esercizio, da parte della Commissione, del suo potere discrezionale, occorre rammentare che, secondo una giurisprudenza consolidata, allorché un'istituzione comunitaria è chiamata a compiere valutazioni complesse, essa dispone di un ampio potere discrezionale il cui esercizio è assoggettato ad un sindacato giurisdizionale che si limita a verificare se il provvedimento di cui trattasi non sia inficiato da errore manifesto o da sviamento di potere, o se l'autorità competente non abbia manifestamente oltrepassato i limiti del proprio potere discrezionale (sentenze della Corte Mondiet, cit., punto 32; Regno Unito/Commissione, cit., punto 97, e 21 gennaio 1999, causa C-120/97, Upjohn, Racc. pag. I-223, punto 34).

202 Nella fattispecie, la Commissione motiva, nelle decisioni impugnate, la revoca delle AIC dei medicinali di cui trattasi rinviando, all'art. 2 del dispositivo di tali decisioni, alle conclusioni scientifiche del CPMP annesse ai pareri definitivi di tale comitato, i quali sono allegati alle dette decisioni.

203 Dalle dette conclusioni scientifiche emerge che le decisioni impugnate si basano su un giudizio negativo del rapporto rischi/benefici presentato dalle sostanze esaminate, conseguente a una nuova valutazione della loro efficacia, secondo un criterio diverso da quello seguito nei pareri 17 gennaio 1996 del CPMP relativi

alle medesime sostanze, alla luce della sua relazione di valutazione 18 luglio 1996 (v., supra, punti 23 e 24). Per contro, per quanto concerne la sicurezza, il CPMP ha convenuto, nella fattispecie, che i rischi presentati dalla sostanze in parola non sono cambiati dal 1996, come dimostrano chiaramente le conclusioni scientifiche di tale comitato e come confermano le dichiarazioni della Commissione nell'ambito della presente controversia. Affermando, infatti, nelle sue conclusioni scientifiche riguardanti, da una parte, l'amfepramone e, dall'altra, la fentermina, che il rischio di cardiopatie valvolari non può essere escluso, il CPMP si limita a rilevare che la prova dell'assenza di un rischio del genere non può essere fornita. D'altro canto, risulta esplicitamente dalle sue conclusioni scientifiche, per quanto riguarda tutte le sostanze considerate, che non esistono seri indizi che lascino supporre che tali sostanze aumentino il rischio di cardiopatie valvolari. Inoltre, nell'ambito della sua analisi del rapporto rischi/benefici di tali sostanze, il CPMP pondera l'asserita inefficacia delle dette sostanze e i soli rischi già presi in considerazione nel 1996.

204 Per quanto riguarda l'efficacia di tali sostanze, il Tribunale constata che, fin dal 1996, il CPMP aveva sottolineato che non era stata accertata l'efficacia a lungo termine delle sostanze in parola, che non erano disponibili dati significativi circa l'incidenza di tali sostanze sulla morbilità o sulla mortalità, e che immediatamente dopo l'interruzione del trattamento farmacologico si verificava un aumento di peso. Tuttavia esso aveva ammesso che la riduzione di peso mediamente da due a cinque chilogrammi, ottenuta dopo un trattamento a breve termine, consentiva di riconoscere la loro efficacia, e la Commissione si era allineata al suo parere, con la sua decisione 9 dicembre 1996. Nella fattispecie, i pareri 31 agosto 1999 del CPMP e le decisioni impugnate, pur riconsiderando tale valutazione, si basano su dati medici e scientifici del tutto identici a quelli presi in considerazione nel 1996, per quanto concerne gli effetti terapeutici delle sostanze considerate, come del resto confermato dalla Commissione.

205 A tale proposito, è necessario tuttavia rilevare che, nella fattispecie, né il CPMP, nei suoi pareri definitivi, né la Commissione, nelle decisioni impugnate,

sostengono di basarsi su una valutazione del rischio accettabile alla luce degli effetti terapeutici a breve termine dei medicinali di cui trattasi che sia diversa da quella effettuata nel 1996. La Commissione non nega quindi in nessun momento la scelta operata nel 1996 di mantenere le AIC di tali medicinali, limitandosi a modificare il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Essa, al contrario, conferma la fondatezza di tale scelta, effettuata all'epoca.

206 La Commissione invoca esclusivamente, al fine di giustificare l'adozione di provvedimenti fondamentalmente diversi da quelli adottati nel 1996, l'applicazione del criterio dell'efficacia a lungo termine dei medicinali nel trattamento dell'obesità.

207 Va segnalato che tale criterio non costituisce un criterio giuridico che integra o modula il criterio dell'efficacia, di cui all'art. 11 della direttiva 65/65, ma è un criterio puramente scientifico inerente specificamente alla valutazione dei medicinali nel trattamento dell'obesità.

208 D'altro canto, la Commissione ha confermato che l'eventuale esistenza di sostanze sostitutive, le quali alla luce dei dati disponibili nel 1999 avrebbero potuto eventualmente presentare un rapporto rischi/benefici più favorevole, non è stata presa in considerazione dal CPMP al momento della valutazione delle sostanze considerate, le quali sono state oggetto di una valutazione rigorosamente individuale (v., supra, punto 167). A tale proposito, occorre rilevare che, nonostante nella relazione preparatoria comune alle tre procedure nonché nel controricorso della Commissione nella causa T-141/00 fossero state richiamate due nuove sostanze per il trattamento dell'obesità che potevano essere impiegate a lungo termine (v., supra, punti 33 e 166), né il CPMP, nei suoi pareri, né la Commissione, nelle decisioni impugnate, le hanno menzionate. Date queste circostanze, nessun elemento del fascicolo fa supporre che l'esistenza di tali sostanze abbia influito sull'applicazione, nella fattispecie, del criterio dell'efficacia a lungo termine.

209 Nel caso di specie, l'esame, in particolare, delle relazioni preparatorie successive, elaborate nell'ambito della procedura amministrativa relativa all'amfepramone, conferma che il ripensamento del CPMP, per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia delle sostanze considerate, è conseguente all'entrata in vigore, nel giugno 1998, degli orientamenti adottati dal CPMP nel novembre 1997. Infatti, per quel che riguarda ad esempio l'amfepramone, la relazione del gruppo di lavoro «farmacovigilanza», del maggio 1998, e la relazione Picon/Abadie, del 4 giugno 1998, dichiaravano che l'efficacia di tale sostanza nel trattamento dell'obesità era rimasta invariata. È nel questionario inviato il 27 luglio 1998 alle aziende interessate che si fa riferimento, per la prima volta, alla valutazione del rapporto rischi/benefici delle sostanze in parola alla luce degli orientamenti del CPMP. La relazione Castot/Fosset Martinetti/Saint Raymond, dell'aprile 1999, giunge alla conclusione che l'amfepramone è inefficace perché la durata del trattamento con medicinali contenenti tale sostanza è limitata a un periodo di tre mesi, il che, secondo la relazione, sarebbe incompatibile con gli attuali orientamenti che raccomandano un trattamento a lungo termine. Infine, in un documento di lavoro datato 12 aprile 1999, il prof. Winkler richiamava gli orientamenti del CPMP per negare la tesi delle aziende interessate secondo la quale non sussistevano nuovi dati relativi all'efficacia o alla sicurezza delle sostanze considerate che permettessero di discostarsi dal parere del CPMP del 1996 per quanto riguardava tali medesime sostanze. Egli sosteneva che, nel 1999, si riscontrava un consenso generale circa il fatto che un trattamento efficace dell'obesità richiedesse una perdita di peso significativa e di lunga durata (v., supra, punti 28-30, 32 e 33). Peraltro, nella domanda austriaca 31 agosto 1998, relativa al deferimento al CPMP per quanto riguarda in particolare il clobenzorex e le altre sostanze considerate nelle cause da T-83/00 a T-85/00 (v., supra, punto 61), gli orientamenti venivano menzionati tra i recenti sviluppi elaborati in ordine all'efficacia degli anoressizzanti.

210 Inoltre, è pacifico che l'applicazione, nel caso di specie, di un criterio di valutazione dell'efficacia delle sostanze considerate diverso da quello applicato nel 1996 si fonda unicamente sull'asserita evoluzione di un «consenso», all'interno della comunità medica, circa il criterio di valutazione dell'efficacia di un medicinale nel trattamento dell'obesità, come confermato dalla Commissione a più riprese, tanto nelle sue osservazioni scritte quanto all'udienza (v., supra, punti 162 e 164). Tale nuovo consenso si sarebbe concretizzato negli

orientamenti del CPMP e nelle linee guida nazionali, citate nelle conclusioni scientifiche del CPMP. Orbene, né tali documenti né le conclusioni scientifiche del CPMP fanno riferimento a nuovi dati scientifici o a nuove informazioni, che non sarebbero stati disponibili nel 1996 e che spiegherebbero la menzionata evoluzione.

- 211 Date queste circostanze, è giocoforza constatare che la semplice evoluzione di un criterio scientifico, o, più concretamente, delle buone pratiche cliniche — cioè delle pratiche terapeutiche riconosciute come le più adeguate alla luce delle attuali conoscenze scientifiche —, quand'anche fosse fondata su un «consenso» della comunità medica, non può giustificare, di per sé, la revoca di un'AIC di un medicinale, ai sensi dell'art. 11 della direttiva 65/65, se essa non si basa su dati scientifici nuovi o informazioni nuove, come è stato già rilevato (v., supra, punti 192-195).
- 212 Inoltre, comunque, il Tribunale constata che né dagli orientamenti del CPMP né dalle linee guida nazionali menzionate nel parere 31 agosto 1999 del CPMP emerge alcun nuovo criterio di valutazione dell'efficacia di un medicinale nel trattamento dell'obesità.
- 213 Come sottolineato dalle ricorrenti, il CPMP ha esplicitamente segnalato, nei suoi orientamenti, che questi ultimi devono essere letti «in combinato disposto con l'allegato alla direttiva 75/318» e che essi si ricollegano, pertanto, agli studi clinici i cui risultati accompagnano obbligatoriamente le domande iniziali di AIC dei medicinali impiegati nel controllo del peso, presentate ai sensi dell'art. 4 della direttiva 65/65. Come riconosce la Commissione, solamente le considerazioni di carattere generale relative al trattamento dell'obesità, contenute in tali orientamenti, sono dunque pertinenti nel caso di specie.

214 In tali considerazioni generali, il CPMP non richiama criteri di valutazione dell'efficacia diversi da quelli applicati nel 1996. Esso, infatti, sottolinea che l'obesità è uno stato clinico cronico che di solito richiede una terapia a lungo termine per indurre e per mantenere una perdita di peso. Esso aggiunge che «il trattamento dell'obesità deve essere significativo sul piano clinico, e riguardare una perdita di peso duratura per ridurre la morbilità e la mortalità associate a tale malattia». Orbene, tale passo, che, secondo le osservazioni scritte comunicate dalla Commissione, dopo aver consultato il CPMP, in risposta a un quesito scritto del Tribunale, confermerebbe che gli orientamenti sanciscono il criterio dell'efficacia a lungo termine applicato nella fattispecie, non contiene alcun elemento nuovo, rispetto al passo della relazione di valutazione 18 luglio 1996, nel quale il CPMP aveva già dichiarato: «l'obiettivo del trattamento dell'obesità deve essere quello di ottenere una perdita di peso duratura e clinicamente pertinente, in grado di ridurre i fattori di rischio cardiovascolare, al fine di prevenire la morbilità e la mortalità».

215 In realtà, il CPMP, nei suoi orientamenti, passa in rassegna le varie opzioni terapeutiche, non farmacologiche e farmacologiche (anoressizzanti ad azione centrale anfetaminici o serotoninergici; orlistat, in corso di sviluppo all'epoca dell'adozione degli orientamenti). Il passo citato riguarda quindi tutte le terapie complementari per il trattamento dell'obesità. Il CPMP rammenta in particolare, nell'introduzione dei suoi orientamenti, che la farmacoterapia è considerata solamente una terapia complementare alle misure dietetiche. Per quel che riguarda più specificamente gli anoressizzanti anfetaminici, ai quali appartengono le sostanze considerate nel caso di specie, esso sottolinea che «il loro effetto stimolante o euforizzante è stato associato a un rischio di abuso». Quanto agli anoressizzanti ad azione centrale più in generale, esso rileva del pari che «è stato dimostrato che una durata del trattamento superiore a tre mesi e un BMI superiore a  $30\text{kg/m}^2$  aumentano il rischio di ipertensione arteriosa polmonare». Esso tuttavia non ne deduce che l'impossibilità di usare costantemente tali medicinali, oltre un periodo limitato, li rende inefficaci.

216 Per quanto riguarda gli altri tre estratti degli orientamenti del CPMP parimenti citati dalla Commissione, in risposta al quesito del Tribunale diretto a identificare i passi precisi di tale documento, nonché delle altre tre linee guida richiamate nelle conclusioni scientifiche del CPMP, che farebbero riferimento al criterio dell'efficacia a lungo termine come applicato nella fattispecie, è giocoforza constatare che essi non sanciscono il criterio applicato nella fattispecie. Infatti, affermando, alla voce «misura della perdita di peso», da una parte, che «[u]n'altra dimostrazione dell'importanza dell'efficacia del trattamento dovrebbe essere fornita dalla percentuale di persone che reagiscono alle varie forme di trattamento (con perdite di peso superiori al 10% al termine di un periodo di dodici mesi)» e, dall'altra, che «[i]l mantenimento della perdita di peso o la prevenzione di un aumento di peso una volta raggiunto l'equilibrio ponderale [spesso osservato dopo cinque-sei mesi di trattamento], devono parimenti essere considerati criteri d'efficacia», il CPMP si è chiaramente limitato a menzionare alcuni criteri di valutazione dell'efficacia di un medicinale nel trattamento dell'obesità, senza attribuirvi carattere esclusivo. Alla medesima voce, esso aveva peraltro sottolineato, a titolo preliminare, che «[s]ignificative riduzioni di taluni fattori di rischio associati all'obesità sono state osservate in caso di perdite di peso del 5-10% almeno del peso iniziale» e che «[l]a dimostrazione di una significativa riduzione di peso del 10% almeno del peso di base (...) è considerata un valido criterio di efficacia nelle prove cliniche che sperimentano nuove sostanze anti-obesità». Infine, il CPMP si riferiva espressamente alle prove cliniche da effettuare ai fini del rilascio di una nuova AIC di un medicinale, allorché, alla voce «Strategia e concezione delle prove cliniche», esso dichiarava: «Al momento si esigono prove che attestino l'effetto del trattamento per almeno un anno, ma al richiedente che vuole dimostrare l'effetto della riduzione ponderale sulla morbilità e sulla mortalità sarà richiesto uno studio prospettivo più lungo». Contrariamente a quanto afferma la Commissione, tale ultima raccomandazione non è quindi pertinente nel caso di specie.

217 Per quanto concerne le tre linee guida nazionali menzionate nei pareri 31 agosto 1999 del CPMP, esse hanno lo scopo di presentare le buone pratiche cliniche nel trattamento dell'obesità, alla luce degli elementi di prova raccolti. Neanche gli stralci di tali linee guida, citati dalla Commissione in risposta al quesito del Tribunale di cui sopra, tuttavia corroborano il criterio dell'efficacia a lungo periodo dei medicinali, applicato nella fattispecie. Gli estratti della linea guida del

Royal College of Physicians, richiamati dalla convenuta, insistono sulla cronicità dell'obesità e indicano che «[i] programmi di trattamento devono iscriversi nel lungo periodo, e se possibile durare tutta la vita e includere misure per prevenire una ricaduta». Programmi del genere riguardano palesemente tutte le terapie attuate nel trattamento di tale malattia. Essi possono includere un trattamento farmacologico, che tuttavia costituisce, ai sensi della decisione 9 dicembre 1996, solo una terapia complementare di seconda intenzione.

218 Del pari, i passi della linea guida dell'American Society for Clinical Nutrition, citati dalla Commissione, si riferiscono indubbiamente al trattamento dell'obesità nel complesso, e non riguardano specificamente la valutazione dell'efficacia dei medicinali. Tale linea guida rammenta peraltro che la farmacoterapia rappresenta solo una terapia complementare di seconda intenzione.

219 Infine, nella linea guida scozzese, del novembre 1996, la definizione preliminare della nozione di «mantenimento ponderale», secondo la quale «[c]on tale termine va inteso il mantenimento a lungo termine, cioè per oltre due anni, del peso corporeo raggiunto dopo il periodo di perdita di peso (...)», riguarda genericamente tutte le terapie per il trattamento dell'obesità. Da ciò non si deduce che il mantenimento ponderale, durante tale lasso di tempo, costituisca il criterio di valutazione dell'efficacia dei medicinali nel trattamento dell'obesità. D'altro canto, alla voce «Selezione del farmaco e durata del trattamento», che si riferisce all'uso di medicinali a lungo termine, la linea guida espone che numerosi vecchi medicinali hanno provocato abusi, che alcuni avevano un'azione anfetaminica che causava dipendenza, e che «[i]l gruppo incaricato del controllo sugli sviluppi della linea guida [Guideline Development Group] ritiene che tali medicinali non dovrebbero essere impiegati fino a che non siano stati oggetto di un esame separato nell'ambito di un uso prolungato (oltre un anno)». Reinserito nel suo contesto, tale stralcio, richiamato dalla Commissione, riguarda quindi più in particolare la valutazione degli effetti indesiderati in caso di uso prolungato delle sostanze di cui trattasi. A titolo preliminare, la linea guida enunciava, alla

medesima voce, che il gruppo summenzionato riteneva che limitare una farmacoterapia a un periodo non superiore a tre mesi fosse inadeguato e che una terapia continuata poteva essere giustificata, pur rimarcando espressamente che tale questione restava tuttavia dibattuta. Tale linea guida non consente dunque di ravvisare l'esistenza di un asserito consenso medico a favore del criterio dell'efficacia a lungo termine, quale applicato nella fattispecie. Per di più, essa non menziona nuovi dati o nuove informazioni, che non fossero disponibili nel 1996, per giustificare l'inadeguatezza di un trattamento farmacologico limitato a tre mesi.

220 Alla luce di quanto esposto, in mancanza di nuovi dati scientifici o di nuove informazioni sulla valutazione dell'efficacia delle sostanze considerate, l'art. 11 della direttiva 65/65 ostava a che l'autorità competente riconsiderasse la valutazione positiva dell'efficacia delle sostanze in parola, emessa nel 1996. Ne consegue che le decisioni impugnate violano comunque le disposizioni di tale articolo.

221 Le decisioni impugnate devono essere annullate nella parte in cui riguardano i medicinali commercializzati dalle ricorrenti.

### Sulle spese

222 Ai sensi dell'art. 87, n. 2, del regolamento di procedura, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda. La convenuta, essendo rimasta soccombente, sopporterà tutte le spese, comprese quelle dei procedimenti sommari, conformemente alle domande delle ricorrenti.

Per questi motivi,

IL TRIBUNALE (Seconda Sezione ampliata)

dichiara e statuisce:

- 1) Le decisioni della Commissione 9 marzo 2000 [C(2000) 452, C(2000) 453 e C(2000) 608] sono annullate nella parte in cui riguardano i medicinali commercializzati dalle ricorrenti.
  
- 2) La Commissione sopporterà tutte le spese, comprese quelle sostenute nell'ambito dei procedimenti sommari.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 26 novembre 2002.

Il cancelliere

Il presidente

H. Jung

R.M. Moura Ramos

II - 5030

## Indice

Contesto giuridico .....	II-4951
Direttiva 65/65/CEE .....	II-4951
Direttiva 75/318/CEE .....	II-4953
Direttiva 75/319/CEE .....	II-4954
Codice comunitario dei medicinali per uso umano .....	II-4957
Fatti all'origine della controversia .....	II-4958
Decisione della Commissione 9 dicembre 1996, C(96) 3608 def./1 .....	II-4960
Decisione C(2000) 453, concernente la revoca delle AIC dei medicinali che contengono amfepramone, impugnata nelle cause T-74/00, T-76/00 e T-141/00 .....	II-4965
Decisione C(2000) 452, concernente la revoca delle AIC dei medicinali che contengono fentermina, impugnata nelle cause T-132/00 e T-137/00 .....	II-4972
Decisione C(2000) 608, concernente la revoca delle AIC dei medicinali che contengono in particolare clobenzorex, fenproporex e norpseudoefedrina, impugnata nelle cause T-83/00, T-84/00 e T-85/00 .....	II-4975
Procedimento .....	II-4978
Conclusioni delle parti .....	II-4981
In diritto .....	II-4985
1. Sul motivo relativo all'incompetenza della Commissione ad adottare le decisioni impugnate .....	II-4986
Motivi e argomenti delle parti .....	II-4986
Giudizio del Tribunale .....	II-4992
Disciplina delle AIC dei medicinali oggetto delle decisioni impugnate alla luce dei principi di diritto transitorio .....	II-4992
Portata giuridica della controversia in ordine all'incidenza della decisione 9 dicembre 1996 .....	II-4994
Autorità competente a decidere previo parere del CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319 .....	II-4996
Qualifica delle AIC nazionali armonizzate dagli Stati membri, previo parere del CPMP ai sensi dell'art. 12 della direttiva 75/319 .....	II-5003

2. Sull'interpretazione delle condizioni di revoca delle AIC di medicinali elencate all'art. 11 della direttiva 65/65 .....	II- 5006
Esposizione sommaria degli argomenti delle parti .....	II- 5006
Giudizio del Tribunale .....	II- 5011
Criteri di revoca di un'AIC e regime di prova .....	II- 5011
— Presa in considerazione esclusivamente delle esigenze di tutela della salute, nelle decisioni concernenti l'autorizzazione dei medicinali .....	II- 5012
— Nuova valutazione del rapporto rischi/benefici alla luce di nuovi dati ...	II- 5013
— Regime di prova in relazione al principio di precauzione .....	II- 5014
Esame delle decisioni impugnate .....	II- 5019
Sulle spese .....	II- 5029