

ACÓRDÃO DO TRIBUNAL DE PRIMEIRA INSTÂNCIA  
(Segunda Secção Alargada)

26 de Novembro de 2002 \*

Nos processos apensos T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00,

**Artegoda GmbH**, com sede em Lüchow (Alemanha), representada por U. Doepner, advogado, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-74/00,

**Bruno Farmaceutici SpA**, com sede em Roma (Itália),

**Essential Nutrition Ltd**, com sede em Brough (Reino Unido),

**Hoechst Marion Roussel Ltd**, com sede em Denham (Reino Unido),

**Hoechst Marion Roussel SA**, com sede em Bruxelas (Bélgica),

**Marion Merell SA**, com sede em Puteaux (França),

**Marion Merell SA**, com sede em Barcelona (Espanha),

\* Línguas de processo: alemão, inglês e francês.

**Sanova Pharma GmbH**, com sede em Viena (Áustria),

**Temmler Pharma GmbH & Co. KG**, com sede em Marburg (Alemanha),

representadas por B. Sträter e M. Ambrosius, advogados, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrentes no processo T-76/00,

**Schuck GmbH**, com sede em Schwaig (Alemanha), representada por B. Sträter e M. Ambrosius, advogados, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-83/00,

**Laboratórios Roussel, L.<sup>da</sup>**, com sede em Mem Martins (Portugal), representado por B. Sträter e M. Ambrosius, advogados, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente nos processos T-84/00 e T-85/00,

**Laboratoires Roussel Diamant SARL**, com sede em Puteaux (França), representada por B. Sträter e M. Ambrosius, advogados, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-84/00,

**Roussel Iberica SA**, com sede em Barcelona (Espanha), representada por B. Sträter e M. Ambrosius, advogado, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-85/00,

**Gerot Pharmazeutika GmbH**, com sede em Viena (Áustria), representada por K. Grigkar, advogado, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-132/00,

**Cambridge Healthcare Supplies Ltd**, com sede em Norfolk (Reino Unido), representada por D. Vaughan, K. Bacon, barristers, e S. Davis, solicitor, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-137/00,

**Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA**, com sede em Bruxelas, representada por L. Defalque e X. Leurquin, advogados, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrente no processo T-141/00,

contra

**Comissão das Comunidades Europeias**, representada por H. Støvlbæk e R. Wainwright, na qualidade de agentes, assistidos por B. Wägenbaur, advogado, com domicílio escolhido no Luxemburgo,

recorrida,

que têm por objecto um pedido de anulação das decisões da Comissão de 9 de Março de 2000 relativas ao cancelamento das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano contendo, no caso dos processos T-74/00, T-76/00 e T-141/00, anfepramona [C (2000) 453], no caso dos processos T-83/00 a T-85/00, designadamente norpseudoefedrina, clobenzorex e fenproporex [C (2000) 608] e, no caso dos processos T-132/00 e T-137/00, fentermina [C (2000) 452],

O TRIBUNAL DE PRIMEIRA INSTÂNCIA  
DAS COMUNIDADES EUROPEIAS (Segunda Secção Alargada),

composto por: R. M. Moura Ramos, presidente, V. Tiili, J. Pirrung, P. Mengozzi  
e A. W. H. Meij, juízes,

secretário: D. Christensen, administradora,

vistos os autos e após a audiência de 7 e 8 de Maio de 2002,

profere o presente

**Acórdão**

**Enquadramento jurídico**

*Directiva 65/65/CEE*

- 1 Em 26 de Janeiro de 1965, o Conselho adoptou a Directiva 65/65/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas (JO 1965, 22, p. 369; EE 13 F1 p. 18). Esta directiva foi modificada por diversas vezes, nomeadamente pelas Directivas 83/570/CEE do Conselho, de 26 de Outubro de 1983 (JO L 332,

p. 1; EE 13 F14 p. 205) e 93/39/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993 (JO L 214, p. 22) (a seguir, na sua nova redacção, «Directiva 65/65»). O artigo 3.º desta directiva estabelece o princípio segundo o qual nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado num Estado-Membro sem uma autorização para tal previamente emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro nos termos da referida directiva ou sem uma autorização concedida ao abrigo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (JO L 214, p. 1).

- 2 O artigo 4.º da Directiva 65/65 determina, designadamente, que, tendo em vista a concessão da autorização de introdução no mercado (a seguir «AIM») prevista no artigo 3.º, o responsável por essa introdução no mercado apresenta à autoridade competente do Estado-Membro o pedido correspondente. Segundo o artigo 5.º, essa autorização é recusada quando se verifique que a especialidade farmacêutica é nociva em condições normais de utilização, que não tem efeito terapêutico ou que este está insuficientemente comprovado pelo requerente, que o medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada, ou que a documentação e as informações apresentadas em apoio do pedido não são conformes ao disposto no artigo 4.º Nos termos do artigo 4.º-B da Directiva 65/65, quando é emitida uma AIM ao abrigo do artigo 3.º, a autoridade competente do Estado-Membro em questão informa o responsável pela introdução do medicamento no mercado, que aprova o resumo das características do produto a que se refere o artigo 4.º, segundo parágrafo, ponto 9, resumo este cujo teor é definido no artigo 4.º-B.
  
- 3 O artigo 10.º, n.º 1, da Directiva 65/65 prevê que a autorização é válida por um período de cinco anos, renovável por iguais períodos, após análise pela autoridade competente de um processo que descreva, nomeadamente, a situação respeitante aos dados da farmacovigilância e que inclua outras informações pertinentes para o controlo do medicamento.

4 O artigo 11.º, primeiro parágrafo, da Directiva 65/65 estabelece:

«As autoridades competentes dos Estados-Membros suspenderão ou revogarão a autorização de [introdução] no mercado, quando se revelar que a especialidade farmacêutica é nociva nas condições normais de emprego ou que falta o efeito terapêutico ou, por fim, que a especialidade não tem a composição quantitativa e qualitativa declarada. O efeito terapêutico falta quando se apurar que a especialidade farmacêutica não permite obter resultados terapêuticos.»

5 De acordo com o artigo 21.º da Directiva 65/65, a AIM só pode ser recusada, suspensa ou revogada pelas razões enumeradas nesta directiva.

### *Directiva 75/318/CEE*

6 A Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas (JO L 147, p. 1; EE 13 F4 p. 80), alterada por várias vezes, designadamente pelas Directivas 83/570 e 93/39 (a seguir, na sua nova redacção, «Directiva 75/318»), fixa as regras comuns para a realização dos ensaios a que se refere o artigo 4.º, segundo parágrafo, ponto 8, da Directiva 65/65 e especifica quais as informações e os documentos que devem ser juntos ao pedido de AIM de um medicamento, nos termos dos pontos 3, 4, 6 e 7 do mesmo parágrafo.

- 7 Os sétimo e oitavo considerandos desta directiva têm a seguinte redacção:

«Considerando que as noções de ‘nocividade’ e de ‘efeito terapêutico’ constantes do artigo 5.º da Directiva 65/65/CEE não podem ser examinadas senão em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, apreciado em função do progresso da ciência e tendo em conta o destino da especialidade farmacêutica; que dos documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de autorização de colocação no mercado deve sobressair a eficácia terapêutica em relação aos riscos potenciais; que, se tal não for o caso, o pedido deve ser rejeitado;

Considerando que a apreciação da nocividade e do efeito terapêutico pode evoluir em virtude de novas descobertas, e que as normas e protocolos devem ser adaptados periodicamente ao progresso científico.»

### *Directiva 75/319/CEE*

- 8 A Segunda Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas (JO L 147, p. 13; EE 13 F4 p. 92), alterada por várias vezes, designadamente pelas Directivas 83/570 e 93/39 (a seguir, na sua nova redacção, «Directiva 75/319»), institui, no seu capítulo III (artigos 8.º a 15.º-C), um procedimento de reconhecimento mútuo das AIM nacionais (artigo 9.º), que se combina com procedimentos de arbitragem comunitários.

9 Esta directiva prevê expressamente a consulta do Comité das Especialidades Farmacêuticas (a seguir «CEF») da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, para aplicação do procedimento regulado pelo artigo 13.º quando, no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo instituído pelo artigo 9.º, um Estado-Membro considere que há razões para supor que a autorização de um medicamento pode constituir um risco para a saúde pública, e os Estados-Membros não cheguem a acordo no prazo fixado (artigo 10.º da referida directiva), em caso de decisões divergentes dos Estados-Membros a respeito da concessão, da suspensão ou da revogação das autorizações nacionais (artigo 11.º), e em casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário (artigo 12.º). Além disso, esta directiva faz depender expressamente a modificação, a suspensão ou a revogação das AIM concedidas nos termos das disposições do seu capítulo III da aplicação dos procedimentos previstos nos seus artigos 13.º e 14.º (artigos 15.º e 15.º-A). Por último, no artigo 15.º-B, prevê a aplicação *mutatis mutandis* dos artigos 15.º e 15.º-A aos medicamentos autorizados pelos Estados-Membros, após parecer do CEF emitido antes de 1 de Janeiro de 1995 nos termos do artigo 4.º da Directiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de Dezembro de 1986, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia (JO L 15, p. 38). Os procedimentos instituídos pelos artigos 12.º e 15.º-A da Directiva 75/319 têm especial interesse no presente caso.

10 O artigo 12.º da Directiva 75/319 estabelece:

«Em casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário, os Estados-Membros, a Comissão, o requerente ou o titular da autorização podem submeter a questão ao [CEF], com vista à aplicação do procedimento previsto no artigo 13.º, antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação da autorização de introdução no mercado ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, dos termos da referida autorização, nomeadamente para atender às informações obtidas [no quadro do sistema de farmacovigilância previsto no] capítulo V-A.

O Estado-Membro interessado ou a Comissão devem definir claramente a questão submetida à consideração do comité e informar o responsável pela introdução no mercado do medicamento.

Os Estados-Membros e o responsável pela introdução no mercado enviarão ao comité todas as informações disponíveis sobre o assunto em questão.»

11 O artigo 15.º-A da Directiva 75/319 dispõe:

«1. Caso um Estado-Membro considere necessário, para proteger a saúde pública, alterar os termos de uma autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo, suspendê-la ou revogá-la, submeterá de imediato a questão ao [CEF], a fim de que sejam aplicados os procedimentos previstos nos artigos 13.º e 14.º

2. Sem prejuízo do disposto no artigo 12.º, em casos excepcionais em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde pública e até ser tomada uma decisão definitiva, qualquer Estado-Membro pode suspender a comercialização no mercado e a utilização do medicamento em questão no seu território. Deve notificar a Comissão e os outros Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte, dos motivos dessa medida.»

12 O artigo 13.º da Directiva 75/319 regula a tramitação do procedimento perante o CEF, que emite um parecer fundamentado. O n.º 5 deste artigo estabelece que a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos transmite o parecer final do

CEF aos Estados-Membros, à Comissão e ao responsável da introdução no mercado, juntando um relatório que descreva a avaliação do medicamento e as razões que justificam as suas conclusões. O artigo 14.º desta directiva regula o processo decisório comunitário. Nos termos do seu primeiro parágrafo do n.º 1, nos trinta dias seguintes à recepção do parecer do CEF, a Comissão prepara um projecto de decisão sobre o pedido, tendo em conta as disposições do direito comunitário. Nos termos do terceiro parágrafo deste mesmo n.º 1 «[c]aso, a título excepcional, o projecto de decisão não corresponda ao parecer da [A]gência [Europeia de Avaliação dos Medicamentos], a Comissão deve fundamentar pormenorizadamente num anexo os motivos de quaisquer divergências». A decisão definitiva é adoptada segundo o procedimento de regulamentação a que se referem os artigos 5.º e 7.º da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão (JO L 184, p. 23). No quadro deste procedimento, a Comissão é assistida pelo comité permanente dos medicamentos para uso humano, instituído pelo artigo 2.º-B da Directiva 75/318.

### *Código comunitário dos medicamentos para uso humano*

- 13 O conjunto das directivas relativas aos medicamentos para uso humano, que regem o «procedimento comunitário descentralizado», designadamente as Directivas 65/65, 75/318 e 75/319, foi objecto de codificação pela Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 311, p. 67, a seguir «código»). Apesar de o código não estar em vigor no momento em que foram adoptadas as decisões impugnadas, importa, se for necessário, tê-lo em consideração. Como o código retoma num conjunto melhor estruturado, sem as modificar, as disposições das Directivas 65/65 e 75/319, a análise sistemática das disposições do capítulo III desta última directiva inscreve-se na economia deste código.

## Matéria de facto subjacente ao litígio

- 14 As recorrentes são titulares de AIM, inicialmente concedidas pelas autoridades nacionais competentes, de medicamentos contendo substâncias anorexígenas «de tipo anfetamínico». Estes anorexígenos com acção central, isto é, que actuam ao nível do sistema nervoso central, aceleram a sensação de saciedade e são utilizados em certos Estados-Membros há muitos anos no âmbito do tratamento da obesidade.
- 15 As recorrentes nos processos T-74/00, T-76/00 e T-141/00 são titulares de AIM de medicamentos contendo anfepramona. As recorrentes nos processos T-83/00, T-84/00 e T-85/00 dispõem de AIM de medicamentos que contêm, respectivamente, norpseudoefedrina, clobenzorex e fenproporex. As recorrentes nos processos T-132/00 e T-137/00, por sua vez, são titulares de AIM de medicamentos contendo fentermina.
- 16 A Comissão adoptou em 9 de Março de 2000, com base no artigo 15.º-A da Directiva 75/319, três decisões (a seguir «decisões impugnadas») relativas à revogação das AIM de medicamentos para uso humano que contêm, respectivamente, fentermina [decisão C(2000) 452], anfepramona [decisão C(2000) 453] e as substâncias clobenzorex, fenbutrazato, fenproporex, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrina, fenmetrazina, fendimetrazina ou profilhexedrina [decisão C(2000) 608]. No artigo 1.º de cada uma destas decisões, a Comissão ordena aos Estados-Membros que revoguem «as autorizações nacionais de colocação no mercado previstas no primeiro parágrafo do artigo 3.º da Directiva 65/65 relativas aos medicamentos [que contêm a ou as substâncias examinadas] enumerados no anexo I» da decisão. No artigo 2.º de cada uma das decisões impugnadas, a Comissão justifica essa revogação por remissão para as conclusões científicas, juntas ao parecer final do CEF de 31 de Agosto de 1999 acerca dessa ou dessas substâncias e anexas à decisão (anexo II). No artigo 3.º de cada uma das decisões impugnadas, ordena aos Estados-Membros interessados que cumpram a decisão no prazo de trinta dias a contar da sua notificação.

- 17 As substâncias anorexígenas a que estas decisões dizem respeito já tinham sido objecto da Decisão C(96) 3608 final/1 da Comissão, de 9 de Dezembro de 1996, relativa às AIM dos medicamentos para uso humano que contêm as substâncias seguintes: clobenzorex, norpseudoefedrina, fentermina, fenproporex, mazindol, anfepramona, fendimetrazina, fenmetrazina, mefenorex (a seguir «decisão de 9 de Dezembro de 1996»), após parecer do CEF consultado nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319 (v. *infra*, n.ºs 20 a 25). As decisões impugnadas foram adoptadas na sequência de uma reavaliação destas substâncias, ao abrigo do disposto no artigo 15.º-A da mesma directiva, a pedido de vários Estados-Membros.
- 18 Segundo as respostas das recorrentes a uma pergunta escrita do Tribunal, o período de validade de cinco anos, fixado pelo artigo 10.º, n.º 1, da Directiva 65/65, das AIM de certos medicamentos por elas comercializados e abrangidos pelas decisões impugnadas tinha expirado antes da adopção dessas decisões. Na audiência, as recorrentes precisaram, porém, que, na altura dessa adopção, estavam em curso procedimentos de renovação dessas autorizações junto das autoridades competentes dos Estados-Membros em causa. Esses procedimentos foram interrompidos como consequência das decisões impugnadas. As AIM continuavam, pois, válidas, segundo as regras nacionais aplicáveis, enquanto se aguardava a adopção das decisões sobre os pedidos de renovação. Estas declarações não foram contestadas pela Comissão.
- 19 Na audiência, as recorrentes acrescentaram, porém, que, entretanto, as AIM dos medicamentos em questão foram suspensas ou revogadas, em cumprimento das decisões impugnadas, pelas autoridades dos Estados-Membros em causa. Confirmaram, em resposta a uma pergunta do Tribunal, que, no caso de as decisões impugnadas virem a ser anuladas por incompetência da Comissão, a eventual retoma da comercialização dos medicamentos em questão ficaria dependente da adopção de decisões positivas pelas autoridades nacionais competentes.

*Decisão C(96) 3608 final/1 da Comissão, de 9 de Dezembro de 1996*

- 20 Em 17 de Maio de 1995, a República Federal da Alemanha consultou o CEF ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319, afirmando-se preocupada com os riscos apresentados por certos anorexígenos que actuam por via central. O requerimento mencionava, por um lado, os anorexígenos «de tipo anfetamínico», comercializados pelas recorrentes, que aumentam a neurotransmissão ao nível dos neurotransmissores (catecolamina) e produzem habitualmente um efeito estimulante e, por outro, os anorexígenos serotoninérgicos, que actuam aumentando a libertação e inibindo a recaptura de serotonina e que não têm efeito estimulante ou euforizante. A autoridade nacional competente suspeitava que estes medicamentos provocavam hipertensão arterial pulmonar primária (a seguir «HPP»).
- 21 O CEF instaurou o procedimento previsto no artigo 13.º da Directiva 75/319 para avaliar estas duas categorias de anorexígenos.
- 22 No relatório científico de avaliação de 5 de Fevereiro de 1996, o relator, o Dr. Le Courtois, analisou a relação benefício/risco dos anorexígenos. Realçou, neste quadro, o risco de HPP, «a maior parte das vezes fatal», bem como o facto de os anorexígenos, em combinação com uma dieta, induzirem uma perda de peso de 3 a 4 kg e de «[serem] frequentemente receitados com finalidade estética a mulheres jovens que não são verdadeiramente obesas». Deduziu daí que se justificavam medidas restritivas do uso dos anorexígenos, porque, sem essas medidas, «os riscos ligados ao uso de anorexígenos suplantavam manifestamente o benefício terapêutico». Sublinhou, por outro lado, que, «quando a obesidade é de tal modo grave que reduz a esperança de vida do paciente, é necessário um tratamento farmacológico no quadro de uma abordagem global que incluía medidas dietéticas, psicoterapia e exercício. Os anorexígenos representam actualmente o

único tratamento farmacológico disponível e têm, assim, um papel no tratamento da obesidade». Concluía preconizando uma harmonização de certos dados constantes do resumo das características do produto respeitante aos medicamentos em causa.

- 23 Em 17 de Julho de 1996, o CEF emitiu três pareceres finais relativos respectivamente à anfepramona, à fentermina, e ao terceiro grupo de substâncias «de tipo anfetamínico» consideradas, no qual se incluem designadamente o clobenzorex, o fenproporex e a norpseudoefedrina. Recomendou a manutenção das AIM, mas com um certo número de modificações dos resumos das características do produto relativos aos medicamentos que contêm estas substâncias.
- 24 No relatório de avaliação de 18 de Julho de 1996, respeitante ao conjunto das substâncias anorexígenas, o CEF explicou designadamente e no essencial que o estudo internacional do HPP (a seguir «estudo IPPH»), sobre o qual tinha sido elaborado um relatório datado de 7 de Março de 1995, tinha comprovado a existência de um nexo de causalidade entre a ingestão de anorexígenos e o aparecimento de HPP. O risco de HPP seria acrescido quando a duração do tratamento excede três meses. O CEF precisou que os casos relatados mostravam que «se tratava de um efeito de classe» de todos os anorexígenos. A respeito da eficácia destas substâncias, o CEF realçou que a perda de peso que se obtém após um tratamento a curto prazo atinge, em média, 2 a 5 kg, que a eficácia a longo prazo não tinha sido comprovada e que, imediatamente a seguir à interrupção do tratamento por medicação, ocorre uma retoma de peso. Nestas condições, entendeu que a relação benefício/risco das substâncias anorexígenas era favorável, desde que fosse modificado o resumo das características do produto relativo aos medicamentos em causa.
- 25 Este processo levou à adopção da decisão de 9 de Dezembro de 1996 que se baseia expressamente no artigo 14.º da Directiva 75/319. Em conformidade com o parecer do CEF de 17 de Julho de 1996, a Comissão ordenou aos Estados-

Membros em causa que modificassem certos dados clínicos constantes dos resumos das características do produto aprovados quando da concessão das AIM para os medicamentos em causa. A Comissão ordenava que fossem mencionados os seguintes dados clínicos:

«Indicações terapêuticas:

Terapêutica adjuvante da dieta, em doentes com obesidade e um índice de massa corporal (IMC) de  $30 \text{ kg/m}^2$  ou superior que não responderam a um regime de perda de peso apenas.

Nota: A eficácia a curto prazo apenas foi demonstrada no que respeita à redução de peso. Não se encontram ainda disponíveis dados sobre alterações na morbilidade ou na mortalidade.»

«Posologia e modo de administração:

Recomenda-se que o tratamento seja conduzido sob vigilância de médicos com experiência no tratamento da obesidade [...].

O tratamento da obesidade deve ser efectuado utilizando uma abordagem global que deverá incluir dieta, métodos psicoterapêuticos e médicos [...].

A duração do tratamento é de 4 a 6 semanas e não deve exceder três meses.»

«Contra-indicações:

- Hipertensão arterial pulmonar.
  
- Hipertensão arterial grave.
  
- História médica actual ou passada de doença cardiovascular ou vascular cerebral.
  
- História médica actual ou passada de perturbações psiquiátricas incluindo anorexia nervosa e depressão.
  
- Propensão para o abuso de medicamentos, alcoolismo conhecido.
  
- Crianças de idade inferior a 12 anos.

A terapêutica medicamentosa combinada com qualquer outro anorexígeno de acção central é contra-indicada devido ao risco aumentado de hipertensão arterial pulmonar potencialmente fatal.»

«Advertências e precauções especiais de utilização:

Têm sido relatados casos de hipertensão arterial pulmonar grave, frequentemente fatal, em doentes que receberam anorexígenos [deste tipo]. Um estudo epidemiológico demonstrou que a ingestão de anorexígenos [...] está fortemente associada a um risco aumentado para esta reacção adversa ao medicamento. Em virtude deste raro mas grave risco [...], deve ser cuidadosamente respeitada a indicação e a duração do tratamento [...].»

«Efeitos indesejáveis:

[...] hipertensão arterial pulmonar [...] A ocorrência ou agravamento de dispneia de esforço é normalmente o primeiro sinal clínico e requer a suspensão do tratamento e investigação numa unidade especializada [...].»

«Efeitos no [sistema nervoso central]:

— A utilização prolongada dest[as substâncias] está associada ao risco de habituação farmacológica, dependência e síndrome de abstinência.

— As reacções adversas descritas mais comuns são as seguintes: reacções psicóticas ou psicoses, depressão, nervosismo, agitação, distúrbios no sono e vertigens.

— Têm sido relatadas convulsões.

Efeitos cardiovasculares:

- As reacções mais comuns são taquicardia, palpitações, hipertensão, dor pré-cordial.
  
- Raramente têm sido descritos casos de acidentes cardiovasculares ou vasculares cerebrais em doentes tratados com estes agentes anorexígenos. Em particular foram relatados acidente vascular cerebral, angina, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e paragem cardíaca.»

*Decisão C (2000) 453, relativa à revogação das AIM dos medicamentos que contêm anfepramona, impugnada nos processos T-74/00, T-76/00 e T-141/00*

26 Por carta de 7 de Novembro de 1997, o Ministério dos Assuntos Sociais, da Saúde Pública e do Ambiente belga assinalou ao CEF vários casos de disfunção da válvula cardíaca observados em doentes tratados com medicamentos contendo fenfluramina, quer em monoterapia, quer como terapia adjuvante de medicamentos contendo fentermina e anfepramona. Em 22 de Outubro de 1997, já tinha sido aberto um procedimento ao abrigo do artigo 15.º-A da Directiva 75/319 sobre a fenfluramina e a dexfenfluramina. O Governo belga pedia, em consequência, a instauração desse procedimento em relação à anfepramona e à fentermina.

27 Em 19 de Novembro de 1997, o CEF instaurou o procedimento previsto no artigo 13.º da Directiva 75/319 em relação à anfepramona utilizada em monoterapia.

28 De 12 a 14 de Maio de 1998, o projecto de primeiro relatório científico sobre a anfepramona (relatório Picon/Abadie) foi discutido no seio do grupo de trabalho «farmacovigilância», composto por peritos nacionais no domínio da farmacovigilância e responsável pelo aconselhamento do CEF em questões relativas à segurança dos medicamentos (a vigilância farmacológica). No seu relatório ao CEF, este grupo de trabalho conclui:

«[...] o nexu de causalidade entre o aparecimento de valvulopatias cardíacas e o uso da anfepramona não foi comprovado. Resulta da comparação com o anterior parecer do CEF que a eficácia não se alterou. A relação benefício/risco dos medicamentos que contêm anfepramona continua a ser a mesma».

29 O relatório Picon/Abadie, elaborado em 4 de Junho de 1998, enuncia:

«Não há qualquer prova clínica, epidemiológica ou experimental de um qualquer nexu entre a anfepramona e o aparecimento de uma valvulopatia cardíaca [...] A eficácia da anfepramona no tratamento da obesidade não se alterou [...]».

30 Por cartas de 27 de Julho de 1998, o CEF convidou os titulares de AIM de medicamentos contendo anfepramona e fentermina a apresentarem observações designadamente acerca da relação benefício/risco destes medicamentos, à luz da «note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control» aprovada pelo CEF em Dezembro de 1997 e em vigor desde Junho de 1998 (linhas de orientação para a investigação clínica de fármacos usados para controlo do peso, a seguir «linhas de orientação do CEF»).

- 31 Na reunião de 17 de Setembro de 1998, o CEF decidiu prosseguir os dois procedimentos relativos, respectivamente, à anfepramona e à fentermina, em separado, mas em simultâneo com o procedimento instaurado na mesma data relativamente ao clobenzorex, ao fenproporex e à norpseudoefedrina (v. *infra*, n.º 62). No seu relatório de 31 de Agosto de 1999 relativo à fentermina (v. *infra*, n.º 55), o CEF funda esta decisão no facto de, por um lado, os medicamentos só constituírem um factor, entre outros, no tratamento da obesidade e, por outro, de todas as substâncias em causa apresentarem as mesmas características farmacológicas e as mesmas indicações.
- 32 Um novo relatório, que completava o relatório Picon/Abadie foi elaborado em Abril de 1999 (relatório Castot/Fosset Martinetti/Saint Raymond). Este último relatório conclui:

«[...] a anfepramona não satisfaz os critérios de uma terapia eficaz no tratamento da obesidade. Atendendo aos riscos em matéria de tolerância e de dependência psicológica, a anfepramona só pode ser utilizada durante um período inferior a três meses, o que é incompatível com as linhas directrizes actuais que recomendam um tratamento a longo prazo. Devido à falta de eficácia terapêutica e aos riscos ligados a um tratamento a longo prazo (superior a três meses), a anfepramona apresenta uma relação benefício/risco negativa».

- 33 Em 12 de Abril de 1999, o Prof. Winkler comunicou aos membros do CEF um documento de trabalho que recorda a apreciação negativa da relação benefício/risco das substâncias em causa, constante dos relatórios de avaliação elaborados em relação à anfepramona (acima referidos), à fentermina (v. *infra*, n.ºs 47 e segs.) e, igualmente, em relação ao clobenzorex, ao fenproporex e à norpseudoefedrina (v. *infra*, n.ºs 61 e segs.), e que sintetiza as observações orais dos titulares das AIM em causa. Mais precisamente, no que respeita à eficácia destas substâncias, resulta deste documento de trabalho que, no contexto de uma primeira pergunta oral, estes últimos tinham sido convidados a apresentar dados que demonstrassem que as substâncias em causa permitiam obter uma perda de

peso a longo prazo e, por conseguinte, um benefício terapêutico (isto é, uma diminuição da morbidade ou da mortalidade ou uma melhoria da qualidade de vida), ou uma perda de peso a curto prazo implicando vantagens a longo prazo no quadro de um programa de tratamento da obesidade. Por outro lado, neste documento, o Prof. Winkler refuta o argumento avançado pelos titulares de AIM acerca da inexistência de elementos novos acerca da segurança e da eficácia das substâncias consideradas. Invoca a evolução dos critérios de apreciação, baseando-se nas linhas de orientação do CEF e nas novas directrizes nacionais, para afirmar que tinha passado a existir um «consenso geral» sobre a necessidade de o tratamento da obesidade levar a uma perda de peso significativa a longo prazo (durante mais de um ano). Os medicamentos contendo essas substâncias só seriam, portanto, eficazes se pudessem ser utilizados a longo prazo ou se a sua utilização durante um curto prazo levasse a uma perda de peso significativa e duradoura. O Prof. Winkler realça ainda que a introdução no mercado de novas substâncias farmacêuticas, como o orlistat e a sibutramina, aparentemente adequadas para tratamento a longo prazo, confirma que o domínio dos anorexígenos se alterou em poucos anos. Finalmente, contesta a pertinência de dois novos estudos, o «estudo Trenker» relativo à anfepramona realizado pelo Prof. Rottiers (1999) e o estudo realizado pelo Prof. Caterson e outros sobre a fentermina, que pretendiam demonstrar a eficácia a longo prazo destas substâncias.

34 Em 22 de Abril de 1999, o CEF emitiu o seu parecer (CPMP/969/99) a respeito da avaliação científica dos medicamentos contendo anfepramona e aconselhou a revogação das AIM destes medicamentos.

35 As recorrentes interpuseram no CEF recursos administrativos contra este parecer, ao abrigo do artigo 13.º, n.º 4, segundo período, da Directiva 75/319.

36 No seu relatório de 17 de Agosto de 1999 sobre a anfepramona, o relator e o co-relator na fase do recurso, os Prof. Garattini e de Andres-Trelles, recomendaram que fossem retirados do mercado os medicamentos com anfepramona. Sublinharam designadamente que podem ser aceites riscos muito importantes

quando são compensados por benefícios. Quando o benefício esperado é quase insignificante não pode ser admitido qualquer nível de risco potencialmente importante.

37 Em 27 de Agosto de 1999, as recorrentes propuseram que fossem efectuados ensaios clínicos suplementares sobre a anfepramona.

38 No seu parecer final de 31 de Agosto de 1999 (CPMP/2163/99), o CEF indeferiu os recursos das recorrentes e recomendou, com base numa análise da relação benefício/risco, a revogação das AIM dos medicamentos contendo anfepramona.

39 Nas suas conclusões científicas anexas a este parecer, o CEF constata:

«A eficácia terapêutica no tratamento da obesidade requer uma redução significativa e a longo prazo do peso corporal (durante um período mínimo de um ano). Esta conclusão funda-se em conhecimentos científicos acumulados e adquiridos ao longo dos anos e está expressa nas recomendações médicas actuais. Reflecte-se, por exemplo, nas [linhas de orientação do CEF], na linha directriz escocesa (Novembro de 1996), numa linha directriz do Royal College of Physicians (1998) e numa outra da American Society for Clinical Nutrition (1998).»

40 O CEF realça que, segundo a maior parte dos estudos disponíveis sobre a anfepramona, esta substância, associada a uma dieta hipocalórica, induz uma redução ponderal superior à registada com o placebo. Todavia, o efeito médio teria sido modesto, não excedendo, em qualquer circunstância, 5,1 kg, independentemente da duração do tratamento. Por outro lado, não foi demonstrado qualquer efeito específico sobre factores de risco conhecidos da obesidade.

Além disso, após a suspensão do tratamento, observar-se-ia um rápido ganho ponderal, e não existem estudos controlados comprovativos de que um efeito limitado a curto prazo proporcione um benefício clínico no âmbito de um programa de tratamento da obesidade. Quanto ao «estudo Trenker» sobre a anfepramona, este não comprovaria a eficácia do tratamento com anfepramona ao longo de doze meses, tendo em conta, por um lado, o número reduzido de doentes incluídos (29 no grupo anfepramona), a elevada taxa de desistentes (25%) e os grupos desequilibrados, e, por outro, a modesta redução ponderal. O CEF conclui:

«No respeitante à eficácia, apesar de a obesidade ser actualmente considerada um problema crónico e de o seu tratamento dever ser considerado em termos duma estratégia a longo prazo, a anfepramona apenas demonstrou produzir perdas ponderais modestas de curta duração, de relevância duvidosa e não comprovada para a evolução da doença. Os seus efeitos a longo prazo permanecem não comprovados.»

41 No tocante à segurança desta substância, o CEF recorda, no essencial, os efeitos adversos já referidos na decisão de 9 de Dezembro de 1996.

42 No que respeita mais especificamente ao risco de HPP, o CEF recorda que, no seu parecer de 17 de Julho de 1996 (v. *supra*, n.<sup>os</sup> 23 e 24), se tinha baseado no estudo IHPP para concluir que o risco de HPP podia ser um efeito de classe dos agentes relacionados com a anfetamina. Porém, dados publicados posteriormente teriam demonstrado que não era possível tirar conclusões a este respeito a partir do estudo. Salientando que, segundo os «dados de notificações espontâneas, foram notificados vários casos de hipertensão pulmonar primária com a anfepramona», conclui:

«na ausência de evidências epidemiológicas mais formais, não pode ser presentemente confirmada ou excluída a possibilidade de um risco aumentado de ocorrência de [hipertensão arterial pulmonar] associado à anfepramona».

43 Por último, depois de referir que tinham sido registados vinte e cinco casos de notificações espontâneas de alterações valvulares cardíacas associadas ao uso da anfepramona, na sua maioria em associação com a fenfluramina ou a dexfenfluramina, conclui:

«Poder-se-ia concluir que a anfepramona em monoterapia não aumenta o risco de ocorrência de alterações valvulares cardíacas. No entanto, como acontece frequentemente na ausência de estudos epidemiológicos especificamente desenhados, a possibilidade não pode ser categoricamente excluída.»

44 Relativamente à relação benefício/risco, o CEF considera que, «com base nos dados disponíveis sobre a eficácia [da anfepramona], deixou de ser possível considerar que a anfepramona possui eficácia terapêutica no tratamento da obesidade ou (consequentemente) que a sua relação benefício/risco é positiva».

45 Num voto de vencido anexo ao parecer final do CEF de 31 de Agosto de 1999, quatro membros deste comité, o Prof. Hildebrandt, o Dr. Haase, o Prof. Odland e o Dr. Sjöberg, pronunciaram-se a favor da suspensão e não da revogação da AIM dos medicamentos contendo anfepramona, tendo em conta que «a obesidade representa um problema de saúde significativo». Sublinhando, por um lado, a falta de preocupações novas sérias acerca da segurança posteriores ao parecer do CEF de 17 de Julho de 1996, e, por outro, a falta de dados sobre a eficácia a longo prazo da anfepramona, invocam em particular a necessidade, à luz das «linhas de orientação recentes em matéria de tratamento da obesidade», de proceder a ensaios clínico a fim de recolher dados a longo prazo (durante um período superior a um ano) sobre a eficácia e a segurança da substância em causa.

46 Em 9 de Março de 2000, a Comissão adoptou a decisão impugnada C (2000) 453.

*Decisão C (2000) 452, relativa à revogação das AIM dos medicamentos que contêm fentermina, impugnada nos processos T-132/00 e T-137/00*

- 47 Em 19 de Novembro de 1997, o CEF instaurou o procedimento previsto no artigo 13.º da Directiva 75/319, em relação à fentermina utilizada em monoterapia, a pedido do Ministério dos Assuntos Sociais, da Saúde Pública e do Ambiente belga (v. *supra*, n.º 26).
- 48 No seu relatório sobre a fentermina, aprovado na reunião de 12 a 14 de Maio de 1998, durante a qual o co-relator, o Prof. Hildebrandt, apresentou o seu projecto de relatório científico, o grupo de trabalho «farmacovigilância» concluiu, como em relação à anfepramona (v. *supra*, n.º 28), que a avaliação da eficácia desta substância não se tinha alterado desde o parecer do CEF de 17 de Julho de 1996.
- 49 No relatório científico definitivo sobre a fentermina de 12 de Abril de 1999, o co-relator concluiu que esta substância apresentava uma relação benefício/risco «desfavorável». Relativamente aos benefícios, realçou que a eficácia da fentermina como terapêutica adjuvante da obesidade só foi demonstrada num reduzido número de estudos em que participou um número relativamente pequeno de doentes que não satisfaziam os critérios científicos actualmente em vigor. A perda de peso obtida seria modesta e não existiriam dados relativos aos efeitos a longo prazo, nem, *a fortiori*, sobre a manutenção da perda ponderal. A maior parte dos critérios de base enunciados nas linhas de orientação do CEF não estariam satisfeitos.
- 50 Na mesma data, o documento de trabalho elaborado pelo Prof. Winkler, supra-referido (n.º 33), foi comunicado aos membros do CEF.

- 51 No seu parecer de 22 de Abril de 1999 a respeito da fentermina (CPMP/968/99), o CEF aconselhou a revogação das AIM dos medicamentos contendo esta substância. As recorrentes interpuseram no CEF um recurso administrativo contra este parecer.
- 52 Por carta de 13 de Agosto de 1999, os titulares de AIM dos medicamentos contendo fentermina propuseram também que fossem efectuados ensaios clínicos sobre a eficácia a longo prazo desta substância.
- 53 No seu relatório de 17 de Agosto de 1999 sobre a fentermina, o relator e o co-relator na fase do recurso, os Prof. Garattini e de Andres-Trelles, sugeriram que fosse recomendada a revogação destas AIM. Afirmaram que a melhor prova disponível da eficácia da fentermina numa utilização a longo prazo (mas só durante 36 semanas) tinha sido fornecida pelo relatório do Dr. Munro e outros, de 1968. Porém, segundo este estudo, a perda de peso seria inferior a 10% do peso inicial, só se verificaria numa percentagem reduzida de doentes e tenderia a diminuir com a duração do tratamento. Além disso, o ganho ponderal após o tratamento podia exceder o peso inicial. Não existiriam estudos sobre tratamentos superiores a trinta e seis semanas. Os resultados disponíveis não constituiriam uma prova suficiente da eficácia a longo prazo da fentermina.
- 54 Em 31 de Agosto de 1999, o CEF emitiu o seu parecer final sobre a fentermina, recomendando a revogação das AIM dos medicamentos que contêm esta substância, por apresentarem uma relação benefício/risco desfavorável. Baseia-se essencialmente nos mesmos fundamentos que avançou no seu parecer final sobre a anfepramona (v. *supra*, n.º 39 a 44). Estes dois pareceres deram origem a votos de vencido semelhantes (v. *supra*, n.º 45).
- 55 Nas suas conclusões científicas anexas ao parecer final sobre a fentermina e no relatório de 31 de Agosto de 1999 sobre esta substância, o CEF começa por

recordar que, segundo as linhas de orientação mais recentes, a eficácia terapêutica requer uma redução significativa e de longa duração do peso corporal (durante pelo menos um ano). No que toca mais especificamente à fentermina, precisa que, segundo um certo número de estudos a curto prazo, «relativamente à fentermina, só foi possível obter uma pequena redução do peso corporal». Além disso, não se dispõe de estudos relativos aos efeitos da fentermina nos factores de risco da obesidade. O novo estudo, invocado por alguns titulares de AIM, não facultaria qualquer informação relevante adicional. Acresce que, após a suspensão do tratamento, se observa um rápido ganho ponderal e não existem estudos controlados comprovativos de que um efeito limitado de curta duração proporcione um benefício clínico no âmbito de um programa de tratamento da obesidade. O CEF conclui, pois, pela falta de eficácia da fentermina, em termos semelhantes aos que utilizou no caso da anfepramona (v. *supra*, n.º 40, *in fine*).

56 No tocante à segurança, o CEF recorda igualmente os efeitos adversos das substâncias em causa, já referidos pela Comissão na sua decisão de 9 de Dezembro de 1996.

57 Porém, em relação ao risco de HPP, o CEF reconheceu que o estudo IPPH, em que se tinha baseado no seu parecer de 17 de Julho de 1996, não incluía a fentermina entre as substâncias examinadas e que, «portanto, não existem provas formais fundamentadas em estudos epidemiológicos». Salientando que foram notificados vários casos associados à fentermina, afirma que, não havendo provas da inexistência duma associação entre a fentermina e esta afecção, «não pode ser excluída a possibilidade de existência de um risco aumentado de HPP [...]».

58 A respeito do risco de valvulopatia cardíaca, o CEF refere que a Food and Drug Administration (agência americana da alimentação e dos medicamentos, a seguir «FDA») comunicou, em 1997, numerosos casos de valvulopatias cardíacas em doentes submetidos a fenfluramina em terapêutica combinada com fentermina e, mais tarde, cinco casos de valvulopatias cardíacas associadas à fentermina em monoterapia. Em dois destes casos, a duração do tratamento tinha sido inferior a

três meses. Na União Europeia, só foram notificados ao sistema de farmacovigilância dez casos (Bélgica) relativos ao uso combinado da fentermina com outros anorexígenos. O CEF deduz daí que, «embora não existam dados suficientes que permitam afirmar que a fentermina aumenta o risco de valvulopatias cardíacas, tal hipótese não pode ser presentemente excluída».

- 59 O CEF conclui, como em relação à anfepramona (v. *supra*, n.º 44), que a fentermina apresenta uma relação benefício/risco desfavorável, devido à sua falta de eficácia.
- 60 Em 9 de Março de 2000, a Comissão adoptou a decisão impugnada C (2000) 452.

*Decisão C (2000) 608, relativa à revogação das AIM dos medicamentos que contêm, designadamente, clobenzorex, fenproporex e norpseudoefedrina, impugnada nos processos T-83/00, T-84/00 e T-85/00*

- 61 Numa carta dirigida ao CEF em 31 de Agosto de 1998, subsequente à consulta a este comité sobre a fentermina e a anfepramona, acima referida (n.º 26), o Ministério do Trabalho, da Saúde e dos Assuntos Sociais austríaco salientou que o clobenzorex, o fenbutrazate, o fenproporex, o mazindol, o mefenorex, a norpseudoefedrina, a fenmetrazina, a fendimetrazina e a propilhexedrina pertenciam todos ao mesmo grupo de anorexígenos aparentados à anfetamina. Acrescentava que era provável que todas estas substâncias apresentassem as mesmas propriedades e os mesmos efeitos secundários e pedia ao CEF que desse um parecer fundamentado, nos termos do artigo 15.º-A da Directiva 75/319, em relação ao conjunto dos medicamentos que contêm estas substâncias. Afirmava que os desenvolvimentos recentes em matéria de eficácia dos anorexígenos (isto é, as decisões do CEF sobre os novos medicamentos antiobesidade, as linhas de orientação do CEF e as deficiências valvulares cardíacas assinaladas pelo Governo belga) justificavam uma reavaliação da relação benefício/risco destas substâncias.

- 62 Em 17 de Setembro de 1998, o CEF deu início ao procedimento previsto no artigo 13.º da Directiva 75/319 em relação às substâncias referidas no requerimento austríaco.
- 63 O relator e os co-relatores apresentaram os seus relatórios científicos de avaliação destas substâncias. Em 12 de Abril de 1999, o documento de trabalho elaborado pelo Prof. Winkler, acima mencionado (n.º 33), foi comunicado aos membros do CEF.
- 64 Em 22 de Abril de 1999, o CEF emitiu um parecer sobre as substâncias em causa, no qual recomenda a revogação das AIM dos medicamentos contendo essas substâncias. As recorrentes interpuseram no CEF recursos administrativos contra este parecer.
- 65 Em 27 de Agosto de 1999, as recorrentes propuseram que fossem efectuados ensaios clínicos suplementares em conformidade com a «linha de orientação mais recente do CEF».
- 66 No seu parecer final de 31 de Agosto de 1999 (CPMP/2164/99), o CEF não acolheu os recursos das recorrentes e recomendou, com base numa análise da relação benefício/risco, a revogação das AIM dos medicamentos contendo designadamente clobenzorex, fenproporex e norpseudofedrina. Este parecer foi objecto de uma opinião divergente similar às que foram anexas aos pareceres respeitantes à anfepramona e à fentermina (v. *supra*, n.º 45).
- 67 Nas conclusões científicas anexas a este parecer, o CEF recorda, no essencial, nos mesmos termos que os do seu parecer relativo à anfepramona e à fentermina (v.

*supra*, n.ºs 39 e 55), que, segundo as linhas de orientação mais recentes, a eficácia terapêutica no tratamento da obesidade pressupõe uma perda de peso significativa e durável durante um ano pelo menos.

68 O CEF recorda que muito poucos estudos realizados com dupla ocultação e com placebo demonstraram que, pelo menos durante um curto período, as substâncias de tipo anfetamínico permitem reduzir o peso corporal num grau limitado. A administração de doses mais elevadas induziria uma redução ponderal mais acentuada, embora com efeitos indesejáveis significativos. Após algumas semanas de tratamento, assistir-se-ia ao desenvolvimento de uma tolerância farmacológica. Além disso, após a suspensão do tratamento, observar-se-ia um rápido ganho ponderal e não existiriam estudos controlados comprovativos de que um efeito limitado de curta duração proporcione um benefício clínico no âmbito de um tratamento da obesidade. Acresce que, devido ao risco de dependência associado às substâncias examinadas, não pôde ser efectuado qualquer estudo para apurar se estas substâncias induzem, para além dos três meses, uma redução ponderal a longo prazo. O CEF conclui que, considerando os conhecimentos científicos actuais e as «recomendações médicas» em matéria de tratamento da obesidade, as substâncias examinadas não possuem eficácia terapêutica no tratamento da obesidade quando utilizadas durante um período máximo de três meses. Como um tratamento além deste período não seria admissível, o uso das referidas substâncias a longo prazo não seria relevante.

69 No tocante à segurança, o CEF recorda os efeitos adversos das substâncias em causa já referidos na decisão de 9 de Dezembro de 1996.

70 No que respeita mais especificamente ao risco de HPP, o CEF afirma que, como em relação à anfepramona (v. *supra*, n.º 42), segundo dados publicados

posteriormente, o estudo IHPP, em que tinha baseado o seu parecer de 17 de Julho de 1996 para concluir pela existência desse risco, não seria conclusivo neste aspecto. Em matéria de risco, refere:

«[...] tendo em conta os dados de notificação espontânea e na ausência de provas epidemiológicas mais formais, não pode ser presentemente excluída a possibilidade de um risco aumentado de ocorrência de HPP associada às referidas substâncias activas».

- 71 Por último, a respeito do risco de valvulopatia cardíaca, o CEF afirma que não foi repertoriado nenhum caso relacionado com as substâncias apreciadas no parecer. O CEF constata que, presentemente, não existe qualquer prova de umnexo entre valvulopatias cardíacas e a administração destas substâncias.
- 72 O CEF conclui, como em relação à anfepramona e à fentermina, que as substâncias analisadas apresentam uma relação benefício/risco desfavorável, devido à sua falta de eficácia (v. *supra*, n.º 44).
- 73 Em 9 de Março de 2000, a Comissão adoptou a decisão impugnada C (2000) 608.

### Tramitação processual

- 74 Por petições que deram entrada na Secretaria do Tribunal em 30 de Março, 3 e 6 de Abril e em 17, 22 e 25 de Maio de 2000, as recorrentes interpuseram os presentes recursos.

- 75 Em requerimentos separados que deram entrada na Secretaria do Tribunal na mesma data que os pedidos principais, as recorrentes apresentaram oito pedidos de suspensão da execução das três decisões impugnadas.
- 76 Por despacho de 28 de Junho de 2000, Artegodan/Comissão (T-74/00 R, Colect., p. II-2583), o presidente do Tribunal de Primeira Instância ordenou a suspensão da execução da Decisão C (2000) 453 em relação à recorrente Artegodan. Não foi interposto recurso deste despacho.
- 77 Por despacho de 19 de Outubro de 2000, Trenker/Comissão (T-141/00 R, Colect., p. II-3313), e por seis outros despachos de 31 de Outubro de 2000, Bruno Farmaceutici e o./Comissão (T-76/00 R, Colect., p. II-3557), Schuck/Comissão (T-83/00 R II, Colect., p. II-3585), Roussel e Roussel Diamant/Comissão (T-84/00 R, Colect., p. II-3591), Roussel e Roussel Iberica/Comissão (T-85/00 R, Colect., p. II-3613), Gerot Pharmazeutika/Comissão (T-132/00 R, Colect., p. II-3635), Cambridge Healthcare Supplies/Comissão (T-137/00 R, Colect., p. II-3653), o presidente do Tribunal de Primeira Instância ordenou igualmente a suspensão da execução das três decisões impugnadas em relação às ora recorrentes. Estes sete despachos foram objecto de recursos interpostos pela Comissão. Por despachos de 11 de Abril de 2001, Comissão/Trenker [C-459/00 P(R), Colect., p. I-2823]; Comissão/Cambridge Healthcare Supplies [C-471/00 P(R), Colect., p. I-2865]; Comissão/Bruno Farmaceutici e o. [C-474/00 P(R), Colect., p. I-2909]; Comissão/Schuck [C-476/00 P(R), Colect., p. I-2995]; Comissão/Roussel e Roussel Diamant [C-477/00 P(R), Colect., p. I-3037]; Comissão/Roussel e Roussel Iberica [C-478/00 P(R), Colect., p. I-3079], e Comissão/Gerot Pharmazeutika [C-479/00 P(R), Colect., p. I-3121], o presidente do Tribunal de Justiça anulou estes despachos do Tribunal de Primeira Instância e indeferiu os pedidos de medidas provisórias.
- 78 No processo Artegodan/Comissão (T-74/00 R, já referido), a Comissão solicitou, por requerimento que deu entrada na Secretaria do Tribunal de Primeira Instância em 20 de Abril de 2001, ao abrigo do artigo 108.º do Regulamento de Processo do Tribunal de Primeira Instância, a revogação do despacho do presidente do Tribunal de Primeira Instância de 28 de Junho de 2000, acima

referido. Por despacho de 5 de Abril de 2001 (Colect., p. II-2367), o presidente do Tribunal indeferiu este pedido. Em 13 de Novembro de 2001, a Comissão interpôs recurso contra este despacho. Por despacho de 14 de Fevereiro de 2002, Comissão/Artegodam [C-440/01 P (R), Colect., p. II-1489], o Tribunal de Justiça anulou este despacho de 5 de Setembro de 2001 e revogou o despacho de 28 de Junho de 2000, acima referido, pondo assim termo à suspensão da execução da decisão impugnada [C (2000) 453], em relação à Artegodan.

- 79 A recorrente no processo T-141/00 tinha solicitado, na sua petição de recurso, a apensação deste processo e do processo T-76/00. Por despacho de 23 de Julho de 2001, o presidente da Segunda Secção ordenou, depois de ouvir todas as partes, a apensação, para efeitos da fase oral e do acórdão, dos processos 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 Por decisão de 14 de Março de 2002, o Tribunal atribuiu os processos à Segunda Secção alargada, nos termos do disposto no artigo 51.º, n.º 1, do seu Regulamento de Processo.
- 81 Por despacho de 25 de Abril de 2002, o presidente da Segunda Secção Alargada ordenou, depois de ouvir todas as partes, a apensação dos mencionados processos e do processo T-147/00 para efeitos da fase oral.
- 82 Com base no relatório do juiz-relator, o Tribunal de Primeira Instância (Segunda Secção Alargada) decidiu dar início à fase oral do processo. No âmbito das medidas de organização do processo, convidou as partes a responder a algumas perguntas escritas e a apresentar determinados documentos. As partes acederam a esses pedidos.
- 83 As alegações das partes e as suas respostas às perguntas orais do Tribunal foram ouvidas na audiência que se realizou em 7 e 8 de Maio de 2002. Na audiência, foram igualmente ouvidos os peritos que assistiam as partes, designadamente a pedido destas.

## Pedidos das partes

84 No processo T-74/00, a recorrente conclui pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 453 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— a título subsidiário, anular esta decisão na parte em que impõe, no seu artigo 1.º conjugado com o anexo I, que a Alemanha revogue a AIM do medicamento «Tenuate Retard», que contém anfepramona, comercializado pela recorrente;

— condenar a recorrida nas despesas.

85 No processo T-76/00, as recorrentes concluem pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 453 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— a título subsidiário, anular a decisão na parte em que impõe, no seu artigo 1.º conjugado com o anexo I, que a Bélgica, a Dinamarca, a Alemanha, o Reino Unido da Grã-Bretanha e da Irlanda do Norte, a França, a Itália, o

Luxemburgo, a Áustria e a Espanha revoguem as AIM dos medicamentos que contêm anfepramona, comercializados pelas recorrentes;

— condenar a recorrida nas despesas.

86 No processo T-141/00, a recorrente conclui pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a decisão C (2000) 453 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— condenar a recorrida nas despesas.

87 No processo T-83/00, a recorrente conclui pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 608 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— a título subsidiário, anular a decisão na parte em que impõe, no seu artigo 1.º conjugado com o anexo I, que a Alemanha revogue as AIM do medicamento que contém norpseudoefedrina, comercializado pela recorrente;

— condenar a recorrida nas despesas.

88 No processo T-84/00, as recorrentes concluem pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 608 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— a título subsidiário, anular a decisão na parte em que impõe, no seu artigo 1.º conjugado com o anexo I, à França e a Portugal que revoguem as AIM dos medicamentos que contêm clobenzorex, comercializados pelas recorrentes;

— condenar a recorrida nas despesas.

89 No processo T-85/00, as recorrentes concluem pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 608 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— a título subsidiário, anular a decisão na parte em que impõe, no seu artigo 1.º conjugado com o anexo I, à Espanha e a Portugal que revoguem as AIM dos medicamentos que contêm fenproporex, comercializados pelas recorrentes;

— condenar a recorrida nas despesas.

90 No processo T-132/00, a recorrente conclui pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 452 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— a título subsidiário, anular a decisão na parte em que impõe, no seu artigo 1.º conjugado com o anexo I, à Áustria que revogue as AIM do medicamento «Adipex Retard-Kapseln» que contém fentermina, comercializado pela recorrente;

— condenar a recorrida nas despesas.

91 No processo T-137/00, a recorrente conclui pedindo que o Tribunal se digne:

— anular a Decisão C (2000) 452 da Comissão de 9 de Março de 2000;

— condenar a recorrida nas despesas.

92 Nos oito processos apensos, a recorrida conclui pedindo que o Tribunal se digne:

- negar provimento aos recursos;
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- condenar as recorrentes nas despesas.

### Questão de direito

93 Para alicerçar os seus pedidos de anulação, as recorrentes invocam uma série de fundamentos que devem ser classificados e agrupados do seguinte modo: em primeiro lugar, incompetência da Comissão, e, em segundo lugar, violação dos artigos 11.º e 21.º da Directiva 65/65, do artigo 15.º-A da Directiva 75/319 e dos princípios da não retroactividade, da segurança jurídica e da proporcionalidade, violação de formalidades essenciais, erro manifesto de apreciação e desvio de poder. Por outro lado, as recorrentes invocam, em terceiro lugar, uma alegada alteração do objecto dos procedimentos de arbitragem instaurados com o pedido da Bélgica; em quarto lugar, desrespeito dos prazos prescritos pelos artigos 13.º e 14.º da Directiva 75/319; em quinto lugar, violação do direito das empresas interessadas a serem ouvidas; em sexto lugar, violação de certas disposições da Directiva 75/318 e, em sétimo lugar, violação do dever de fundamentação.

1. *Quanto ao fundamento baseado em incompetência da Comissão para tomar as decisões impugnadas*

Fundamentos e argumentos das partes

- <sup>94</sup> Todas as recorrentes sustentam que a Comissão não tinha competência para adoptar as decisões impugnadas. Alegam que as AIM dos medicamentos considerados são puramente nacionais, de modo que o artigo 15.º-A da Directiva 75/319 não lhe fornece uma base jurídica válida para tomar essas decisões. Com efeito, este artigo só permitiria a um Estado-Membro iniciar o processo decisório comunitário previsto nos artigos 13.º e 14.º da Directiva 75/319 em relação às autorizações concedidas nos termos previstos no capítulo III desta directiva.
- <sup>95</sup> As recorrentes sublinham que coexistem na Comunidade três procedimentos de AIM de medicamentos: o procedimento de autorização pelas autoridades nacionais competentes, previsto pelo artigo 3.º, n.º 1, da Directiva 65/65, o procedimento comunitário descentralizado, instituído pelo capítulo III da Directiva 75/319 e, por último, o procedimento comunitário centralizado instituído pelo Regulamento n.º 2309/93.
- <sup>96</sup> No caso ora em apreço, ao contrário do que sustenta a Comissão, o facto de as AIM nacionais em causa terem sido completadas pela decisão de 9 de Novembro de 1996, no termo de um procedimento com base no artigo 12.º da Directiva 75/319, não permitiria considerar que foram concedidas nos termos do disposto no capítulo III desta directiva e que, por este motivo, são abrangidas pelo âmbito de aplicação do artigo 15.º-A.

- 97 Na decisão de 9 de Novembro de 1996, a Comissão ter-se-ia limitado a modificar certos dados constantes do resumo das características do produto. Mesmo que se admita que esta decisão harmonizou parcialmente as AIM dos medicamentos em causa, essa harmonização não pode ser equiparada à concessão de uma AIM nos termos das disposições do capítulo III da Directiva 75/319.
- 98 As recorrentes nos processos T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00 e T-141/00 sustentam que o artigo 15.º-A da Directiva 75/319 enuncia claramente que o procedimento de arbitragem comunitária que prevê se aplica unicamente em relação às AIM concedidas segundo o procedimento de reconhecimento mútuo previsto no artigo 9.º da mesma directiva. Na lógica do capítulo III da Directiva 75/319, o artigo 15.º-A destinar-se-ia a garantir que a harmonização conseguida através da emissão de uma AIM pela via do reconhecimento mútuo seja mantida, no caso de uma modificação posterior ou a revogação dessa AIM parecer necessária a um Estado-Membro, por razões de protecção da saúde pública. Neste sistema, as AIM que não tenham sido objecto de reconhecimento mútuo seriam puramente nacionais e não poderiam em caso algum ser objecto de um procedimento de arbitragem comunitário ao abrigo deste artigo.
- 99 A recorrente no processo T-74/00 defende que o artigo 15.º-A da Directiva 75/319 se aplica às AIM concedidas por via do reconhecimento mútuo, nos termos do artigo 9.º desta directiva, ou dos procedimentos previstos respectivamente nos artigos 10.º e 11.º da mesma directiva. Em contrapartida, o procedimento de consulta do CEF instituído pelo artigo 12.º da mesma directiva não poderia levar a uma «autorização concedida em cumprimento do disposto [no capítulo III]».
- 100 A recorrente no processo T-137/00 entende, por seu lado, que os artigos 15.º e 15.º-A da Directiva 75/319 instituem procedimentos de arbitragem obrigatória nos casos em que é concedida uma AIM por via do reconhecimento mútuo ou na sequência de uma consulta ao CEF, nos termos dos artigos 10.º, 11.º ou 12.º desta mesma directiva. Alega que, através da intervenção do CEF, «a concessão

da autorização já atingiu um certo grau de harmonização». Seria, portanto, lógico que a AIM só pudesse ser modificada, suspensa ou revogada através de uma decisão uniforme no interior da Comunidade. Em contrapartida, os Estados-Membros continuariam competentes para alterar, suspender ou revogar uma AIM concedida na sequência de um procedimento puramente nacional, ainda que essa autorização já tenha sido objecto de uma modificação subsequente a um parecer do CEF nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319. Os Estados-Membros teriam, neste quadro, a faculdade de consultar o CEF, nos termos dos artigos 11.º e 12.º desta directiva, solicitando-lhe um parecer.

- 101 Em apoio das suas teses respectivas, as recorrentes nos processos T-74/00 e T-137/00 alegam que o artigo 12.º da Directiva 75/319 não permite proceder a uma harmonização, mesmo parcial, das autorizações nacionais de introdução no mercado. Com efeito, este artigo não habilitaria a Comissão a adoptar uma decisão vinculativa. Tal como os artigos 10.º e 11.º da mesma directiva, o artigo 12.º limitar-se-ia a prever, expressamente, a consulta do CEF segundo o procedimento instituído pelo artigo 13.º desta directiva. A decisão de 9 de Dezembro de 1996 seria, portanto, ilegal e não poderia servir para justificar a competência da Comissão nos termos do artigo 15.º-A da mesma directiva.
- 102 Em resposta a uma pergunta do Tribunal na audiência, todas as recorrentes recordaram que os artigos 15.º e 15.º-A da Directiva 75/319 prevêem expressamente o recurso aos procedimentos regulados pelos artigos 13.º e 14.º desta directiva. Neste contexto, o facto de os artigos 10.º, 11.º e 12.º da Directiva 75/319 não remeterem para o procedimento decisório regulado pelo artigo 14.º não constituiria uma lacuna, como se poderia verificar pela letra estritamente idêntica dos artigos correspondentes do código.
- 103 Acresce que, segundo a recorrente no processo T-74/00, tendo designadamente em conta o objecto e a finalidade do artigo 15.º-A da Directiva 75/319, o procedimento nele previsto não é aplicável «por analogia» em caso de AIM nacionais parcialmente modificadas nos termos do artigo 12.º da referida directiva. Com efeito, no quadro do procedimento de reconhecimento mútuo

previsto pelo artigo 9.º, n.º 1, da Directiva 75/319, são transmitidas às autoridades competentes dos Estados-Membros às quais tenham sido apresentados pedidos destinados a obter o reconhecimento da autorização nacional inicial, nos termos do artigo 9.º da directiva, todas as informações e documentos a que se referem os artigos 4.º, 4.º-A e 4.º-B da Directiva 65/65 e que tivessem sido comunicados à autoridade competente de um Estado-Membro com o fim de obter uma autorização nacional de introdução no mercado. É a «apreciação concordante» desta vasta documentação pelos Estados-Membros que justifica, segundo a recorrente, o procedimento de arbitragem previsto no artigo 15.º-A da Directiva 75/319. Ora, essa justificação não existiria no caso de uma autorização puramente nacional, modificada ao abrigo do artigo 12.º desta directiva.

104 A Comissão contesta esta argumentação. Resultaria da letra do artigo 15.º-A da Directiva 75/319, que se refere explicitamente às autorizações concedidas nos termos do disposto no capítulo III, no qual se incluem os artigos 8.º a 15.º-B, que este artigo não diz unicamente respeito às AIM concedidas segundo o procedimento de reconhecimento mútuo previsto no artigo 9.º desta mesma directiva, mas abarca igualmente as AIM harmonizadas ao abrigo do artigo 12.º da referida directiva.

105 Além disso, a interpretação teleológica do artigo 15.º-A da Directiva 75/319 confirmaria que uma AIM harmonizada nos termos do artigo 12.º desta directiva é abrangida pelo âmbito de aplicação deste artigo 15.º-A. Com efeito, tal como os artigos 15.º e 15.º-B da mesma directiva, o artigo 15.º-A destinar-se-ia a impedir que medidas nacionais unilaterais ponham em causa uma avaliação uniforme de certos medicamentos ou grupos de medicamentos, tendo em vista garantir a protecção da saúde pública e salvaguardar o mercado único.

106 Em especial, a finalidade do artigo 15.º-A opor-se-ia a uma interpretação restritiva que excluísse do âmbito de aplicação deste artigo as harmonizações parciais. A Comissão recorda a este propósito que, no ponto 7 da sua comunicação 98/C 229/03, de 22 de Julho de 1998, relativa aos procedimentos comunitários de AIM dos medicamentos (JO C 229, p. 4), precisou que «[o]

princípio da manutenção da harmonização já obtida não se limita [...] aos medicamentos que tenham sido objecto de reconhecimento mútuo [...] abrange também todos os casos em que o [resumo das características do medicamento] tenha sido total ou parcialmente harmonizado através do procedimento comunitário».

- 107 No presente caso, a decisão de 9 de Dezembro de 1996, baseada no artigo 12.º da Directiva 75/319, teria harmonizado parcialmente, à escala europeia, as AIM nacionais dos medicamentos que contêm as substâncias visadas pelas decisões impugnadas, impondo aos Estados-Membros uma alteração substancial do resumo das características do produto relativo a esses medicamentos. Com efeito, o resumo das características do produto a que se refere o artigo 4.º-A da Directiva 65/65 constituiria o verdadeiro objecto de uma AIM de medicamento. Mais precisamente, as informações clínicas constantes desse resumo, nos termos do artigo 4.º-A, n.º 5, desta directiva, representariam o meio mais directo de garantir a protecção da saúde pública, em conformidade com a finalidade essencial da Directiva 65/65 (primeiro considerando). As autorizações relativas aos medicamentos em causa neste caso teriam sido modificadas de modo substancial e «radical» pela decisão de 9 de Novembro de 1996.
- 108 A Comissão contesta o argumento das recorrentes a este propósito de que a sua decisão de 9 de Dezembro de 1996 não harmonizou as AIM dos medicamentos em causa, pelo facto de o artigo 12.º da Directiva 75/319 não prever a aplicação do procedimento decisório regido pelo artigo 14.º desta directiva. Alega que os artigos 13.º e 14.º da directiva instituem um procedimento único, porque o artigo 14.º, n.º 1, prevê que a Comissão prepare um projecto de decisão após recepção do parecer do CEF que lhe é transmitido em cumprimento do artigo 13.º, n.º 5.
- 109 Na audiência, a Comissão acrescentou, em resposta a uma pergunta do Tribunal, que a totalidade das disposições do capítulo III da Directiva 75/319 deve ser interpretado à luz da finalidade definida no seu artigo 8.º, isto é, facilitar a adopção de decisões comuns pelos Estados-Membros no que se refere à autorização dos medicamentos. O prosseguimento deste objectivo concretizar-

se-ia na aplicação automática do procedimento decisório previsto no artigo 14.º da referida directiva, subsequente à consulta do CEF nos termos do artigo 13.º desta directiva. Este objectivo seria corroborado pelo quarto considerando da Directiva 93/39, que enuncia, no essencial, que, em caso de divergência entre os Estados-Membros no procedimento de reconhecimento mútuo, deve ser consultado o CEF a fim de se conseguir uma decisão única, e pelo artigo 7.º-A da Directiva 65/65, que impõe a um Estado-Membro, que considere que a AIM de um medicamento concedida por outro Estado-Membro pode apresentar um risco para a saúde pública, que aplique «os procedimentos previstos nos artigos 10.º a 14.º da Directiva 75/319». O carácter indissociável dos procedimentos previstos nos artigos 13.º e 14.º, assim confirmado pelo artigo 7.º-A da Directiva 65/65 e pelo quarto considerando da Directiva 93/39, no quadro do artigo 10.º da Directiva 75/319, estaria igualmente presente no quadro do artigo 12.º desta directiva, porque este artigo se refere aos «casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário». No caso em apreço, a decisão de 9 de Dezembro de 1996 teria, portanto, sido validamente adoptada.

- 110 Em qualquer dos casos, esta decisão não foi impugnada pelas recorrentes em tempo útil e a sua legalidade já não poderia, portanto, ser contestada. A harmonização das AIM nacionais realizada em 1996 deveria, pois, ser mantida independentemente da questão respeitante à interpretação do artigo 12.º da Directiva 75/319, que, neste caso, seria destituída de pertinência. Nestas condições, a revogação destas autorizações cabia, em qualquer dos casos, segundo as respostas da Comissão às perguntas do Tribunal na audiência, na competência desta instituição, nos termos do disposto no artigo 15.º-A desta directiva.
- 111 Por último, a Comissão alega que a tese das recorrentes levaria a uma situação em que, apesar de uma decisão de harmonização comunitária nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319, os medicamentos poderiam continuar a ser autorizados em certos Estados-Membros e ser objecto de uma decisão de revogação de AIM noutros, o que seria incompatível com um mercado único. Além disso, esta tese não teria em conta o facto de que os Estados-Membros participam sempre no procedimento instituído pelo artigo 15.º-A, n.º 1, da Directiva 75/319, uma vez que estão representados no comité permanente dos medicamentos para uso humano.

### *Apreciação do Tribunal*

- 112 Importa precisar liminarmente o regime jurídico aplicável às AIM dos medicamentos a que se referem as decisões impugnadas, à luz dos princípios do direito transitório, e esclarecer, a seguir, o alcance jurídico da controvérsia a respeito da incidência da decisão de 9 de Dezembro de 1996, antes de analisar as disposições pertinentes do capítulo III da Directiva 75/319, a fim de determinar se a revogação das autorizações em causa cabia na competência da Comissão.

Regime jurídico das AIM dos medicamentos visados pelas decisões impugnadas à luz dos princípios do direito transitório

- 113 É questão pacífica entre as partes que as AIM dos medicamentos visados pelas decisões impugnadas foram concedidas e eventualmente renovadas segundo os procedimentos nacionais aplicáveis nos diversos Estados-Membros interessados e não segundo o procedimento de reconhecimento mútuo acompanhado por procedimentos de arbitragem, previsto no capítulo III da Directiva 75/319.
- 114 Se se abstrair da decisão de 9 de Dezembro de 1996, estas autorizações revestiam assim um carácter puramente nacional. Sem essa decisão, a suspensão, modificação ou revogação das autorizações era, portanto, no momento da adopção das decisões impugnadas, da competência exclusiva dos Estados-Membros interessados, competência esta que tem, em princípio, carácter residual na sequência da instituição do procedimento de reconhecimento mútuo pela Directiva 93/39.
- 115 Importa recordar, com efeito, que, desde 1 de Janeiro de 1998, só coexistem na Comunidade dois procedimentos autónomos e distintos de autorização e de vigilância dos medicamentos: o procedimento comunitário centralizado instituído pelo Regulamento n.º 2309/93 e aplicável desde 1 de Janeiro de 1995, por um lado, e o «procedimento descentralizado comunitário» segundo a fórmula

utilizada no sétimo considerando do Regulamento n.º 2309/93, por outro. Este último procedimento, igualmente aplicável desde 1 de Janeiro de 1995, foi instituído, no capítulo III da Directiva 75/319, sob a forma de um procedimento de reconhecimento mútuo da AIM nacional inicial para o medicamento em causa — concedida pelo Estado-Membro de referência segundo os critérios comuns de qualidade, segurança e eficácia enunciados na Directiva 65/65 — acompanhado por procedimentos de arbitragem comunitários, aplicáveis, em caso de insucesso do procedimento de reconhecimento mútuo, na gestão das AIM sujeitas a este regime.

116 Neste contexto, ao delimitar o âmbito de aplicação do procedimento de reconhecimento mútuo, o artigo 9.º da Directiva 75/319, bem como os artigos 7.º e 7.º-A da Directiva 65/65, permitem determinar *a contrario* o domínio — em princípio residual — de competência exclusiva dos Estados-Membros. Esta competência exclusiva limita-se, desde 1 de Janeiro de 1995, por um lado, à concessão e à gestão das AIM dos medicamentos comercializados exclusivamente num único Estado-Membro e, por outro, à gestão das autorizações puramente nacionais concedidas antes desta data ou durante o período de transição compreendido entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 1997. Com efeito, as disposições pertinentes do capítulo III da Directiva 75/319 prevêm expressamente a aplicação de um procedimento comunitário apenas para a gestão das autorizações concedidas nos termos do disposto neste capítulo. Resulta, por outro lado, do artigo 4.º da Directiva 93/39, conjugado com o artigo 7.º-A da Directiva 65/65, que, durante o período transitório, os Estados-Membros eram competentes para conceder as AIM de medicamentos já comercializados num ou em vários Estados-Membros, quando o requerente optava pelo procedimento nacional de AIM, em vez do procedimento de reconhecimento mútuo.

117 O presente litígio inscreve-se no quadro do sistema que acabamos de descrever, aplicável desde 1 de Janeiro de 1995. Com efeito, segundo os princípios do direito transitório, este novo sistema tinha vocação para se aplicar imediatamente aos efeitos futuros e à gestão *ex nunc* das AIM anteriormente concedidas (v., neste sentido, acórdão do Tribunal de Justiça de 4 de Julho de 1973, Westzucker, 1/73, Recueil, p. 723, n.º 5, Colect., p. 289). No presente caso, as autorizações nacionais em questão foram, pois, imediatamente sujeitas às disposições pertinentes da Directiva 75/319, na redacção que lhes foi dada pela Directiva 93/39.

- 118 No caso em apreço, a incidência da decisão de 9 de Dezembro de 1996 na qualificação destas autorizações e, correlativamente, na competência da Comissão para adoptar as decisões impugnadas devem, pois, ser apreciadas à luz desta legislação.

Alcance jurídico da controvérsia a respeito da incidência da decisão de 9 de Dezembro de 1996

- 119 Compete ao Tribunal determinar se as AIM dos medicamentos visados pelas decisões impugnadas na sequência da sua modificação de acordo com a decisão de 9 de Dezembro de 1996 estavam abrangidas pelo âmbito de aplicação do artigo 15.º-A, n.º 1, da Directiva 75/319.

- 120 Há que realçar, desde logo, que a Comissão tem razão quando alega que esta modificação incidia num elemento essencial das referidas autorizações (v. *supra*, n.º 107). Estas foram objecto, na prática, de uma harmonização parcial, independentemente da questão de saber se essa harmonização resultou de uma decisão vinculativa validamente adoptada pela Comissão.

- 121 O artigo 15.º-A, n.º 1, da Directiva 75/319 visa as AIM «concedida[s] em conformidade com o disposto [no capítulo III]» desta directiva. Prevê, em substância, que a modificação, a suspensão ou a revogação dessas autorizações, por iniciativa de um Estado-Membro para assegurar a protecção da saúde pública, são da competência exclusiva da Comissão, que decide após parecer do CEF nos termos dos procedimentos regulados nos artigos 13.º e 14.º da Directiva 75/319. Inversamente, a modificação, suspensão e revogação das AIM que não cabem no âmbito do artigo 15.º-A continuam, em princípio, a caber na competência exclusiva dos Estados-Membros.

- 122 No caso em apreço, as recorrentes no presente caso sustentam, no fundo, que autorizações nacionais, harmonizadas no quadro de um procedimento fundado no artigo 12.º da Directiva 75/319, continuam a ser da competência exclusiva dos Estados-Membros.
- 123 A recorrida, por seu lado, invoca designadamente a sua comunicação de 22 de Julho de 1998, para afirmar que a gestão destas autorizações deve ser efectuada através de um procedimento de arbitragem comunitário.
- 124 Ora, essa comunicação não pode constituir uma interpretação autêntica das disposições pertinentes. Pode unicamente ter como objecto dar a conhecer a interpretação que a Comissão faz da legislação relativa aos procedimentos comunitários de AIM de medicamentos. Se esta instituição tem o direito de precisar, ou até mesmo de completar certas disposições da legislação aplicável para assegurar o seu efeito útil, uma comunicação deste tipo não pode, porém, ter por efeito uma modificação das regras imperativas constantes dessa legislação (v., neste sentido, acórdãos do Tribunal de Justiça de 16 de Junho de 1994, Peugeot/Comissão, C-322/93 P, Colect., p. I-2727, n.ºs 12 e 15, e do Tribunal de Primeira Instância de 22 de Abril de 1993, Peugeot/Comissão, T-9/92, Colect., p. II-493, n.ºs 44 e 46). Mais precisamente, não pode consagrar a aplicação de um procedimento de arbitragem comunitário que não esteja previsto na legislação aplicável.
- 125 No caso em apreço, a letra dos artigos 12.º e 15.º-A da Directiva 75/319 não fornece nenhuma indicação precisa. Importa, pois, verificar se, no sistema do capítulo III desta directiva, e à luz dos objectivos por ela prosseguidos, o artigo 15.º-A, n.º 1, pode ser interpretado, em conjugação com o artigo 12.º, no sentido de que se aplica igualmente às AIM nacionais harmonizadas no quadro do artigo 12.º
- 126 Para este efeito, tendo em conta a matéria de facto e a argumentação das partes, importa esclarecer, em primeiro lugar, se, como sustenta a Comissão, o artigo 12.º

institui um procedimento de arbitragem que efectua uma transferência de competência dos Estados-Membros interessados para a Comunidade. Na lógica do capítulo III da Directiva 75/319, a modificação, a suspensão e a revogação de AIM harmonizadas no quadro de um procedimento de arbitragem são, com efeito, necessariamente reguladas pelo artigo 15.º-A desta directiva. Deste ponto de vista, como o procedimento de reconhecimento mútuo, instituído no capítulo III da Directiva 75/319, visa a adopção de decisões comuns, para qualificar essas autorizações em relação com as condições de aplicação do artigo 15.º-A, n.º 1, da directiva, não há que distinguir consoante a harmonização tenha sido efectuada no momento da concessão das autorizações iniciais ou posteriormente, quando de uma modificação essencial.

- 127 Em contrapartida, se o artigo 12.º dever ser interpretado no sentido de que institui um mero procedimento consultivo, a decisão de 9 de Dezembro de 1996 fica privada de base legal. Embora definitiva, por não ter sido impugnada atempadamente, a decisão não poderia, nesse caso, ter por efeito uma modificação da repartição de competências entre os Estados-Membros e a Comissão, tal como esta resulta da legislação pertinente em matéria de revogação das AIM. Neste caso, seria necessário verificar, em segundo lugar, se as AIM nacionais de medicamentos, voluntariamente harmonizadas pelos Estados-Membros após parecer do CEF nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319, podem ser equiparadas a AIM concedidas «nos termos previstos no capítulo III» desta directiva.

Autoridade competente para decidir após parecer do CEF nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319

- 128 Há que apurar se a consulta do CEF nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319 (artigo 31.º do código) tem por efeito conferir competência à Comissão para decidir segundo o procedimento decisório previsto no artigo 14.º desta directiva, apesar de o artigo 12.º se limitar a prever expressamente a aplicação do procedimento consultivo regulado pelo artigo 13.º Para o efeito, há que interpretar o artigo 12.º da Directiva 75/319 no contexto do capítulo III desta

directiva, depois de analisar as principais disposições relativas ao procedimento de reconhecimento mútuo. Atendendo à falta de precisão e à consequente falta de transparência de certas disposições do capítulo III da Directiva 75/319, a análise aprofundada das disposições respeitantes ao procedimento de reconhecimento mútuo apesar de não serem aplicáveis no presente caso é, na verdade, indispensável para efeitos de interpretação sistemática do artigo 12.º da directiva.

- 129 Em primeiro lugar, importa recordar que, no procedimento de reconhecimento mútuo instituído pelo artigo 9.º, n.º 4, da Directiva 75/319 (artigo 28.º, n.º 2, do código), os Estados-Membros interessados reconhecem, em princípio, a AIM inicial concedida pelo Estado-Membro de referência nos 90 dias seguintes à recepção do pedido e do relatório de avaliação elaborado por esse Estado, salvo nas «circunstâncias excepcionais» a que se refere o artigo 10.º, n.º 1, desta directiva (artigo 29.º, n.º 1, do código) de um Estado-Membro se abster de reconhecer a autorização inicial.
- 130 Neste caso, o artigo 10.º, n.º 2, da mesma directiva (artigo 29.º, n.º 2, do código) prevê a aplicação de um procedimento em duas fases. Num primeiro tempo, «todos os Estados-Membros interessados devem envidar esforços no sentido de chegarem a acordo quanto às medidas a adoptar relativamente ao pedido». Se não conseguirem chegar a acordo no prazo referido no número anterior, consultam, num segundo tempo, o CEF, «por forma a que seja aplicado o processo previsto no artigo 13.º» Este procedimento tem um carácter puramente consultivo.
- 131 De onde se conclui que, enquanto os artigos 15.º e 15.º-A da Directiva 75/319 prevêm explicitamente o recurso aos procedimentos regulados nos artigos 13.º e 14.º desta directiva, o artigo 10.º, n.º 2, não institui expressamente um procedimento de arbitragem comunitária em caso de insucesso da fase de concertação entre Estados-Membros. Teremos assim que nos interrogar sobre o alcance jurídico a atribuir a esta falta de remissão explícita para o procedimento decisório previsto no artigo 14.º, no quadro do procedimento de reconhecimento mútuo.

132 A este propósito, é forçoso constatar que a finalidade do procedimento de reconhecimento mútuo obsta a uma interpretação literal do artigo 10.º, n.º 2, da Directiva 75/319, que exclua o recurso ao procedimento previsto no artigo 14.º Com efeito, o considerando 12 do código, que retoma, no essencial, o quarto considerando da Directiva 93/39 que institui o procedimento de reconhecimento mútuo, enuncia: «[...] a autorização de introdução no mercado emitida pela autoridade competente de um Estado-Membro deve ser reconhecida pelas autoridades competentes dos restantes Estados-Membros, a menos que haja fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento em questão pode constituir um risco para a saúde pública. Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à eficácia, qualidade e segurança de um medicamento, deve ser realizada a nível comunitário uma análise científica que resulte numa decisão inequívoca nessa matéria e que vincule os Estados-Membros em questão. A referida decisão deve ser adoptada na sequência de um procedimento rápido que assegure a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros». Além disso, o oitavo considerando do Regulamento n.º 2309/93 confirma que a Directiva 93/39 previa que, no caso de surgirem essas divergências entre Estados-Membros, «a questão deve ser solucionada através de uma decisão comunitária de carácter vinculativo, após avaliação científica das questões envolvidas a nível [do CEF]».

133 O artigo 10.º, n.º 2, da Directiva 75/319 deve, portanto, ser interpretado em relação com o considerando 12 do código, no sentido de que, caso os Estados-Membros não ultrapassem as suas divergências no prazo fixado, são obrigados a dar início a um procedimento de arbitragem submetendo o caso ao CEF para aplicação dos procedimentos previstos nos artigos 13.º e 14.º da directiva. Neste quadro, a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros, a que se refere o considerando 12 do código, concretiza-se na instauração do procedimento de regulação, no qual a Comissão é assistida pelo comité permanente dos medicamentos para uso humano, composto por representantes dos Estados-Membros e presidido por um representante da Comissão, nos termos do artigo 2.º-B da Directiva 75/318.

134 Esta interpretação é concordante com a letra dos artigos 13.º e 14.º da Directiva 75/319. Com efeito, como bem observa a Comissão, o artigo 13.º, n.º 5, prevê, no termo do procedimento consultivo, a transmissão do parecer do CEF não só

aos Estados-Membros e aos titulares das AIM em causa, mas igualmente à Comissão. Além disso, enquanto o artigo 13.º precisa, no seu n.º 1, que o CEF delibera e dá parecer «[e]m caso de remissão para o procedimento definido no presente artigo», o artigo 14.º limita-se a enunciar que, no prazo de trinta dias após a recepção do parecer, a Comissão prepara um projecto de decisão e a remeter para o procedimento de regulação para adopção da decisão final. De onde resulta que os procedimentos previstos pelos artigos 13.º e 14.º da Directiva 75/319 têm, em princípio, vocação para se encadearem de modo automático, com o objectivo de se chegar a uma decisão comunitária. Neste contexto, a interpretação teleológica e sistemática do artigo 10.º, n.º 2, desta directiva permite suprir uma lacuna na redacção deste artigo 10.º, resultante da não remissão expressa para o procedimento previsto no artigo 14.º

- 135 Acresce que só esta interpretação confere um efeito útil às disposições respeitantes ao procedimento de reconhecimento mútuo. Mais precisamente, quando é aplicado o procedimento em duas fases instituído pelo artigo 10.º, n.º 2, da Directiva 75/319, a segunda fase, iniciada precisamente em caso de insucesso da concertação entre Estados-Membros na primeira fase, correria o risco de ficar privada de eficácia se tivesse um carácter meramente consultivo. Além disso, se se admitisse este carácter consultivo, quando a legislação anterior previa já, em certos casos, a consulta obrigatória do CEF, a instituição pela Directiva 93/39 de uma primeira fase de concertação anterior à consulta do CEF só serviria para atrasar a consulta a este comité. Na perspectiva da harmonização progressiva das legislações respeitantes aos medicamentos, a instituição de um procedimento em duas fases só é logicamente justificada se a segunda fase consistir numa arbitragem com resultados vinculativos para os Estados-Membros.

- 136 Neste contexto, compete ao Tribunal determinar, em segundo lugar, se, à semelhança do artigo 10.º, n.º 2, o artigo 12.º da Directiva 75/319 pode ser interpretado, no quadro do capítulo III desta directiva e tendo em conta os objectivos prosseguidos, no sentido de que prevê implicitamente a utilização do procedimento regulado no artigo 14.º

137 O referido artigo 12.º (n.º 10) foi sensivelmente alterado pela Directiva 93/39. Na sua anterior redacção (que lhe tinha sido dada pela Directiva 83/570) previa:

«As autoridades competentes dos Estados-Membros podem, em casos especiais que apresentem um interesse comunitário, submeter o assunto à apreciação do [CEF] antes de tomarem uma decisão sobre um pedido, uma suspensão ou uma revogação de [AIM].»

138 As modificações introduzidas no artigo 12.º da Directiva 93/39 não permitem, porém, considerar que este artigo, na sua nova redacção, institui um procedimento de arbitragem. Consistiram, por um lado, exclusivamente no alargamento à Comissão e aos requerentes ou titulares de AIM, da faculdade de consulta ao CEF — anteriormente reservada aos Estados-Membros. Correlativamente, já não decorre explicitamente da letra do artigo 12.º que a competência para adoptar a decisão final incumbe às autoridades dos Estados-Membros em causa, o que se pode explicar por razões de redacção, tendo em conta o alargamento da faculdade de consulta ao CEF. Por outro lado, a tónica foi posta no facto de a consulta ao CEF poder ser efectuada designadamente para ter em conta informações recolhidas no quadro da farmacovigilância. Além disso, a consulta passou a ser possível não só antes de qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação de uma AIM, mas igualmente antes de qualquer modificação dos termos de uma autorização.

139 Nestas circunstâncias, a Comissão só tem competência para tomar decisões respeitantes a AIM nacionais, na sequência da consulta ao CEF nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319 se esta competência resultar claramente da finalidade prosseguida por esta disposição ou decorrer explicitamente do sistema instituído pelo capítulo III desta directiva.

140 Ora, ao contrário do artigo 10.º, n.º 2, da Directiva 75/319, que diz respeito ao procedimento de reconhecimento mútuo e deve, por isso, ser interpretado em

conformidade com a finalidade deste procedimento, tal como este é definido especificamente no considerando 12 do código, o artigo 12.º, tal como o artigo 11.º da Directiva 75/319, não se insere entre as disposições reguladoras do procedimento de reconhecimento mútuo. Com efeito, este é especialmente regulado pelos artigos 9.º e 10.º no que respeita à concessão das AIM, e pelos artigos 15.º e 15.º-A no que toca à sua gestão.

- 141 Por outro lado, e ao contrário do que alega a Comissão, o artigo 8.º da Directiva 75/319 não permite interpretar o artigo 12.º desta directiva no sentido de que institui um procedimento de arbitragem comunitário ou de que o parecer emitido pelo CEF, e comunicado designadamente aos Estados-Membros, vincula estes últimos. Na verdade, o artigo 8.º limita-se a enunciar que o CEF foi instituído para facilitar a adopção de decisões comuns pelos Estados-Membros em matéria de AIM de medicamentos. A versão em língua francesa deste artigo, que, ao referir-se à adopção pelos Estados-Membros «de uma atitude comum», reproduz a letra anterior à modificação deste artigo pela Directiva 93/39, divergindo, neste ponto, de outras versões linguísticas, tem, neste ponto, um erro de escrita.

142 Por todas estas razões, na lógica do capítulo III da Directiva 75/319, o artigo 12.º desta directiva, de que não consta qualquer definição explícita do seu âmbito de aplicação, tem vocação para se aplicar no domínio residual da competência exclusiva dos Estados-Membros, ou quando da concessão da AIM inicial de um medicamento pelo Estado-Membro de referência (v. *supra*, n.ºs 115 e 116). Neste contexto, é lógico que o artigo preveja unicamente a possibilidade de consulta ao CEF nos termos do artigo 13.º Com efeito, os Estados-Membros, que dispõem de uma mera faculdade de consulta do CEF, não podem ficar implicitamente privados da sua competência por fazerem uso dessa faculdade ou pelo facto de a Comissão, o requerente ou o titular de uma AIM consultarem o CEF nos termos do artigo 12.º

- 143 Neste aspecto, ao contrário do que sustenta a recorrida, o conceito de «interesse comunitário» que determina o âmbito de aplicação do artigo 12.º da Directiva

75/319 e que justificava já a consulta do CEF ao abrigo deste artigo antes mesmo da instituição de procedimentos de arbitragem comunitários pela Directiva 93/39, não pode legitimar essa transferência de competência, na falta de disposições explícitas nesse sentido.

- 144 Além disso, a letra dos artigos 13.º, n.º 5, e 14.º, n.º 1, da Directiva 75/319, que confirma que, em princípio, o procedimento consultivo e o procedimento decisório comunitário têm vocação para se encadearem entre si (v. *supra*, n.º 134), não permite, por si só, interpretar o artigo 12.º no sentido de que institui um procedimento de arbitragem comunitária. As referidas disposições dos artigos 13.º e 14.º, invocadas pela recorrida, têm com efeito carácter meramente processual. Na falta de qualquer disposição que preveja explicitamente a transferência de competências para a Comunidade, não fornecem qualquer indicação para a interpretação do artigo 12.º da Directiva 75/319. Na lógica do capítulo III da Directiva 75/319, onexo automático entre o procedimento consultivo e o procedimento decisório, concretizado nos artigos 13.º, n.º 5, e 14.º, n.º 1, desta directiva, visa de modo específico o procedimento de reconhecimento mútuo, que constitui precisamente o objecto deste capítulo — e que é, aliás, retomado no capítulo 4 do título III do código sob a epígrafe «Reconhecimento mútuo das autorizações».
- 145 O facto de o artigo 15.º-A, n.º 2, da Directiva 75/319 habilitar a título excepcional, «sem prejuízo do disposto no artigo 12.º», um Estado-Membro a suspender a AIM de um medicamento enquanto aguarda que seja tomada uma decisão definitiva, também não dá qualquer indicação para a interpretação do artigo 12.º
- 146 Finalmente, na lógica do capítulo III da Directiva 75/319, a diferença de natureza entre os procedimentos instituídos pelos artigos 11.º e 12.º, por um lado, e o procedimento de arbitragem instituído pelo artigo 10.º, n.º 2, por outro, é igualmente comprovada por diferenças essenciais no que toca aos documentos a comunicar ao CEF. Enquanto, no quadro do procedimento de arbitragem, o comité recebe a comunicação do conjunto dos documentos e informações a que se refere designadamente o artigo 4.º da Directiva 65/65, os artigos 11.º e 12.º

prevêem unicamente que «[o]s Estados-Membros e o responsável pela introdução no mercado enviarão ao comité todas as informações disponíveis sobre o assunto em questão». Estes elementos confirmam o carácter puramente consultivo dos procedimentos instituídos pelos artigos 11.º e 12.º

147 De onde se conclui que, na lógica do capítulo III da Directiva 75/319 e à luz dos objectivos por esta prosseguidos, o artigo 12.º não pode ser interpretado no sentido de que habilita implicitamente a Comissão a adoptar uma decisão vinculativa segundo o procedimento previsto no artigo 14.º

148 Porém, no presente caso, na medida em que a decisão de 9 de Novembro de 1996 foi executada pelos Estados-Membros interessados, há que verificar se, na lógica do capítulo III desta directiva, autorizações harmonizadas pelos Estados, na sequência de uma consulta ao CEF ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319, podem ser equiparadas a AIM concedidas nos termos das disposições do capítulo III (v. *supra*, n.º 127).

Qualificação das AIM nacionais harmonizadas pelos Estados-Membros, na sequência de um parecer do CEF ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319

149 O sistema de harmonização instituído pelo capítulo III da Directiva 75/319 baseia-se no princípio do reconhecimento mútuo conjugado com procedimentos de arbitragem obrigatórios, como já vimos (v. *supra*, n.ºs 115 e 128 a 135). Neste quadro, as AIM nacionais harmonizadas em consequência de um parecer do CEF ao abrigo do artigo 12.º desta directiva não são, em princípio, visadas pela noção de AIM «concedida em conformidade com o disposto [no capítulo III]», na acepção do artigo 15.º-A, n.º 1, desta directiva.

- 150 Com efeito, como já vimos (v. *supra*, n.ºs 136 a 147), o artigo 12.º da Directiva 75/319 institui, no domínio da competência dos Estados-Membros, um procedimento puramente consultivo que tem, além disso, carácter facultativo e que, acima de tudo, pode ser aberto não só por iniciativa dos Estados-Membros em causa, mas igualmente pela Comissão ou pelo requerente ou titular de uma AIM. Neste contexto, na falta de disposição expressa, o princípio enunciado no artigo 5.º, primeiro parágrafo, CE, por força do qual a Comunidade actua nos limites das atribuições que lhe são conferidas, opõe-se a uma interpretação do artigo 15.º-A, n.º 1, da Directiva 75/319 no sentido de que a harmonização de certas AIM, na sequência de um parecer não vinculativo do CEF ao abrigo do artigo 12.º desta directiva, possa ter como efeito retirar aos Estados-Membros a sua competência e implicar a aplicação do procedimento de arbitragem previsto no artigo 15.º-A para a adopção de qualquer decisão ulterior relativa à suspensão ou à revogação dessas autorizações.
- 151 Note-se ainda que nem a Directiva 93/39, no seu preâmbulo, nem o capítulo III da Directiva 75/319 mencionam de modo geral, entre os objectivos por elas prosseguidos, a ideia de uma perenização da harmonização, invocada pela Comissão. Na lógica do capítulo III da Directiva 75/319, esta perenização é unicamente inerente à finalidade específica do procedimento de reconhecimento mútuo e traduziu-se na instituição dos procedimentos de arbitragem previstos nos artigos 15.º e 15.º-A desta directiva em matéria de gestão das AIM concedidas no quadro do procedimento de reconhecimento mútuo.
- 152 Neste contexto, não é possível, ao contrário do que alega a Comissão, interpretar o artigo 15.º-A, n.º 1, em conjugação com o artigo 12.º da Directiva 75/319, por analogia com o artigo 15.º-B desta mesma directiva, que dispõe:

«[o]s artigos 15.º e 15.º-A aplicam-se por analogia aos medicamentos autorizados pelos Estados-Membros na sequência de um parecer do comité dado antes de 1 de Janeiro de 1995 nos termos do artigo 4.º da Directiva 87/22/CEE».

- 153 Com efeito, a inserção do artigo 15.º-B no capítulo III da Directiva 75/319 explica-se pela especificidade do sector dos medicamentos de alta tecnologia, que se rege desde 1 de Janeiro de 1995 pelo Regulamento n.º 2309/93, que institui um procedimento comunitário centralizado. Essa inserção traduz explicitamente a vontade de sujeitar a gestão destes medicamentos a um regime de arbitragem comunitário transitório, quando tenham sido autorizados ao abrigo da Directiva 87/22, revogada com efeitos a partir de 1 de Janeiro de 1995 pela Directiva 93/41/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993 (JO L 214, p. 14). Recorde-se a este propósito que a Directiva 87/22 tinha criado, como se pode ver pelo seu sétimo considerando, «um mecanismo comunitário de concertação que preceda qualquer decisão nacional [...] tendo em vista obter decisões uniformes em toda a Comunidade». Este procedimento foi instituído dado que os «processo[s] de coordenação das decisões nacionais», previstos pela Directiva 75/319, na redacção que lhe foi dada pela Directiva 83/570, não tinham sido considerados «suficientes para assegurar aos medicamentos de alta tecnologia o grande mercado único da Comunidade que lhes é necessário» (terceiro e quinto considerandos da Directiva 87/22).
- 154 Nestas condições, não pode ser estabelecida qualquer analogia entre AIM harmonizadas ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319 e as autorizações concedidas no quadro da Directiva 87/22. Com efeito, estas últimas foram sujeitas, a título transitório, ao regime instituído pelos artigos 15.º e 15.º-A da Directiva 75/319, a fim de garantir a adopção das decisões uniformes necessárias ao desenvolvimento dos medicamentos de alta tecnologia, após a entrada em vigor do procedimento comunitário centralizado neste domínio.
- 155 Por todos estes motivos, na lógica da Directiva 75/319, a noção de AIM concedida nos termos das disposições do capítulo III desta directiva, a que se refere o artigo 15.º-A, n.º 1, não pode ser interpretada no sentido de que abarca igualmente as autorizações harmonizadas na sequência da consulta ao CEF ao abrigo do artigo 12.º As decisões impugnadas não têm, portanto, base legal e o fundamento baseado em incompetência da Comissão é procedente.

- 156 Por outro lado, mesmo admitindo que a Comissão tivesse competência para adotar as decisões impugnadas, estas continuariam ainda assim feridas de irregularidade, por violação do disposto no artigo 11.º da Directiva 65/65. Quanto a este aspecto, o Tribunal entende o seguinte.

*2. Quanto à interpretação das condições de revogação das AIM de medicamentos enunciadas no artigo 11.º da Directiva 65/65*

*Exposição sumária dos argumentos das partes*

- 157 As recorrentes sustentam que as decisões impugnadas infringem o artigo 11.º da Directiva 65/65 em três aspectos. Em primeiro lugar, não respeitam o regime de prova instituído por este artigo. Com efeito, a prova da ausência de efeito terapêutico ou da nocividade de uma substância autorizada incumbe à autoridade competente, segundo o referido artigo 11.º Além disso, em caso de revogação da AIM de um medicamento, a falta de efeito terapêutico ou a nocividade desse medicamento em condições normais de uso tem que ser comprovada de modo seguro, enquanto, perante um pedido de autorização, uma justificação insuficiente, incluindo uma controvérsia entre cientistas, pode implicar uma recusa de autorização. Ora, no presente caso, o CEF e a Comissão ter-se-iam baseado em meras dúvidas e teriam transferido o ónus da prova para os titulares das autorizações dos medicamentos em causa.
- 158 Em segundo lugar, as recorrentes nos processos T-74/00 e T-137/00 consideram que o artigo 11.º da Directiva 65/65 não prevê uma análise da relação benefício/risco.

- 159 Em terceiro lugar, todas as recorrentes sustentam que o critério de eficácia a longo prazo, no qual se fundam as decisões impugnadas, não se alicerça em dados científicos novos que justifiquem a revogação das AIM dos medicamentos em causa.
- 160 Segundo as recorrentes nos processos T-74/00 e T-141/00, este critério teria por efeito privilegiar medicamentos a longo prazo que utilizam o orlistat e a sibutramina, duas novas substâncias recentemente autorizadas e que não teriam sido suficientemente testadas. Em contrapartida, a anfepramona representaria uma alternativa conhecida, sem riscos de efeitos indesejáveis inesperados.
- 161 Na audiência, todas as recorrentes salientaram igualmente que, na sequência das decisões impugnadas, só ficam presentes no mercado da Comunidade duas substâncias destinadas ao tratamento da obesidade, o orlistat e a sibutramina. A revogação das AIM dos medicamentos em causa neste caso, em violação das condições enunciadas no artigo 11.º da Directiva 65/65, não salvaguardaria, portanto, os interesses decorrentes da protecção da saúde pública, atendendo à gravidade das afecções ligadas à obesidade. Os medicamentos com anfepramona continuariam, aliás, a ser autorizados nos Estados Unidos, e a FDA teria autorizado novamente os medicamentos com fentermina.
- 162 A Comissão, por seu lado, sustenta, em primeiro lugar, que, ao contrário do que alegam as recorrentes, os dados científicos mais recentes justificam, neste caso, uma apreciação da eficácia das substâncias em causa distinta da que consta do parecer do CEF de 17 de Julho de 1996. O CEF teria indicado expressamente, nas suas conclusões científicas anexas às decisões impugnadas, que o elemento novo, em relação a 1996, residia na «mudança de critérios científicos em matéria de luta contra a obesidade». Resultaria das linhas de orientação do CEF a este

respeito que, devido ao carácter crónico desta afecção, a eficácia terapêutica no tratamento da obesidade requer uma redução significativa e a longo prazo do peso corporal (durante um período mínimo de um ano). Este critério de eficácia a longo prazo teria sido igualmente consagrado na directriz escocesa de Novembro de 1996, nas linhas directrizes do Royal College of Physicians de Dezembro de 1998, e na linha directriz da American Society for Clinical Nutrition de 1998, que seriam expressão de um largo consenso médico.

- 163 A recorrida precisa que as «normas» científicas actuais mencionadas na primeira parte das linhas de orientação do CEF, das quais constam considerações gerais a respeito do tratamento da obesidade, são aplicáveis no presente caso. Inversamente, as recomendações específicas mas não vinculativas respeitantes aos ensaios clínicos, que constituem a segunda parte destas linhas de orientação, não se refeririam aos medicamentos que já dispõem de uma AIM e não teriam sido aplicadas no presente caso.

- 164 Por outro lado, o CEF, nas suas observações comunicadas ao Tribunal pela Comissão em resposta a perguntas escritas, e o perito que assistia a Comissão na audiência, a Dr.<sup>a</sup> A. Saint-Raymond, confirmaram que o critério de eficácia a longo prazo aplicado neste caso não assentava em informações ou dados científicos novos. Com efeito, em 1999, o CEF teria baseado a sua avaliação em dados científicos de que já dispunha em 1996, dado que, entretanto, só houve dois novos estudos, sem valor acrescentado devido à sua fraca qualidade, relativos respectivamente à anfepramona e à fentermina. Os elementos científicos novos seriam constituídos, neste caso, por um novo consenso na comunidade médica, expresso nas referidas directrizes que já não permitiriam considerar eficazes as substâncias em causa. Estas progressões na avaliação científica de um tratamento, levando ao abandono deste, seriam frequentes. A título de exemplo, a estreptomina, que talvez continue a actuar sobre o bacilo de Koch, já não seria utilizada no tratamento da tuberculose, porque a comunidade médica reconhece que outros medicamentos têm interesse.

165 Neste contexto, a Comissão admite que recaía sobre ela, nos termos do artigo 11.º, n.º 1, da Directiva 65/65, o ónus da prova de que as substâncias em causa não tinham eficácia terapêutica. No presente caso, ao contrário do que alegam as recorrentes, a Comissão não teria considerado que incumbia a estas últimas demonstrar que os medicamentos que continham alguma das substâncias em causa eram eficazes a longo prazo. A conclusão do CEF a respeito da falta de eficácia das substâncias examinadas não resultaria de simples dúvidas. Deduzir-se-ia, ao invés, das suas conclusões científicas, anexas às decisões impugnadas, que o CEF procedeu a uma análise dos efeitos terapêuticos das substâncias em causa, com base nos dados científicos à sua disposição, para concluir pela sua falta de eficácia por parecer que só produziam perdas ponderais modestas e a curto prazo. Com efeito, nenhum estudo controlado provaria que essas substâncias têm uma influência pertinente a longo prazo sobre o peso ou que produzem um benefício clínico no quadro do tratamento da obesidade. Na audiência, a Comissão sublinhou que o CEF não tem como atribuição encomendar estudos científicos para obter informações suplementares.

166 A recorrida alega que, no presente caso, era impossível considerar que o efeito a curto prazo das substâncias consideradas podia arrastar um benefício a longo prazo, porque a perda de peso inicial não impediria uma retoma de peso rápida depois do termo do tratamento, como teria sido salientado pelo CEF nas suas conclusões científicas. No processo T-141/00, assinala que estudos clínicos recentes mostraram, ao contrário, que outros medicamentos destinados ao tratamento da obesidade como o Xenical (que contém orlistat) e o Reductil, Zelium, Reduxade (que contém sibutramina), permitem obter perdas de peso satisfatórias após um tratamento de um ano, sem implicar, aliás, perdas ponderais excessivas. Um tratamento com Xenical, autorizado na Comunidade desde 29 de Julho de 1998, poderia manter-se durante dois anos. Teria um certo número de efeitos secundários sem gravidade e não apresentaria qualquer risco de dependência. Por sua vez, os medicamentos intitulados Reductil, Zelium, Reduxade, autorizados na Alemanha desde Janeiro de 1999, poderiam ser utilizados durante um período que pode ir até doze meses.

167 Nas suas observações comunicadas ao Tribunal pela Comissão em resposta a uma pergunta escrita do Tribunal, o CEF indicou, porém, que tinha avaliado a

relação benefício/risco dos anorexígenos em causa com base unicamente nas suas propriedades individuais, sem tomar em consideração a existência de outras substâncias. Mais precisamente, as suas conclusões não se teriam baseado numa comparação da eficácia destes anorexígenos com a de medicamentos susceptíveis de utilização a longo prazo. Em relação a este aspecto, o perito que assistia a Comissão na audiência confirmou, em resposta a uma pergunta do Tribunal, que o CEF não dispunha, quando deu os seus pareceres finais sobre as substâncias em causa, de estudos comparativos sobre estas substâncias, a sibutramina e o orlistat. Salientou que o CEF pede, em certos casos, estudos comparativos para apreciar a eficácia de um novo medicamento, quando existe um medicamento que já tem uma utilização clínica consolidada e que revela uma eficácia reconhecida e um nível aceitável de segurança. No presente caso, um pedido desse tipo não seria justo, para reavaliar medicamentos antigos autorizados há mais de quinze ou vinte anos com base em critérios científicos aplicáveis na altura. Com efeito, um exame comparativo teria exigido a sujeição desses medicamentos a novos estudos conformes aos padrões actuais. Finalmente, no que toca à sibutramina, o CEF precisou que, após a sua autorização inicial na Alemanha, em Janeiro de 1999, esta substância foi autorizada segundo o procedimento de reconhecimento mútuo em vários Estados-Membros. Mais tarde deu origem a uma decisão da Comissão de 26 de Março de 2001, ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319, que sujeita a manutenção das AIM dos medicamentos contendo sibutramina a um certo número de condições. Um procedimento de revogação destas autorizações teria sido iniciado em Março de 2002, por razões de segurança, com base no artigo 36.º do código (que retoma o artigo 15.º-A da Directiva 75/319).

168 Em segundo lugar, a recorrida contesta a tese da inocuidade, em condições normais de uso, dos medicamentos contendo as substâncias em causa. Sublinha que os riscos verificados pelo CEF em 1999 já tinham sido tomados em consideração na decisão de 9 de Dezembro de 1996.

169 A eficácia terapêutica insuficiente dos medicamentos contendo as substâncias em causa, à luz dos critérios científicos actuais, teria sido ponderada, nos termos do

disposto no artigo 11.º da Directiva 65/65, com «os riscos inalterados mas indiscutíveis» que este tipo de substâncias representa — o que teria levado o CEF a concluir por uma relação benefício/risco desfavorável.

### *Apreciação do Tribunal*

- 170 Importa precisar, em primeiro lugar, o enquadramento jurídico em que se inscreve a revogação de uma AIM, antes de avaliar mais precisamente se foram respeitadas pelas decisões impugnadas as condições de revogação enunciadas na legislação aplicável.

### Critérios de revogação de uma AIM e regime da prova

- 171 As condições substantivas de revogação de uma AIM, para garantir a protecção da saúde pública, regem-se exclusivamente pelo artigo 11.º da Directiva 65/65, como estabelece o artigo 21.º desta directiva ao dispor que uma AIM só pode ser recusada, suspensa ou revogada pelas razões enumeradas na referida directiva (v., neste sentido, acórdão do Tribunal de Justiça de 7 de Dezembro de 1993, Pierrel e o., C-83/92, Colect., p. I-6419, n.ºs 21 a 23).
- 172 Resulta expressamente do artigo 11.º, primeiro parágrafo, da Directiva 65/65, que a autoridade competente está obrigada a suspender ou revogar a AIM de um medicamento se se verificar que este é nocivo em condições normais de utilização, ineficaz ou desprovido da composição qualitativa e quantitativa declaradas.

- 173 Estas condições acima mencionadas, que rodeiam a revogação de uma autorização, devem ser interpretadas em consonância com o princípio geral, desenvolvido pela jurisprudência, de que deve incontestavelmente ser reconhecido à protecção da saúde pública uma importância preponderante relativamente às considerações económicas (v., designadamente, despacho do Tribunal de Justiça de 12 de Julho de 1996, Reino Unido/Comissão, C-180/96 R, Colect., p. I-3903, n.º 93, e acórdão do Tribunal de Justiça de 17 de Julho de 1997, Affish, C-183/95, Colect., p. I-4315, n.º 43).
- 174 No âmbito da concessão e da gestão das AIM dos medicamentos, este princípio impõe, em primeiro lugar, que sejam exclusivamente tomadas em conta as considerações respeitantes à protecção da saúde, em segundo lugar, a reavaliação da relação benefício/risco de um medicamento quando dados novos suscitem dúvidas quanto à sua eficácia ou à sua segurança, e, em terceiro lugar, uma aplicação do ónus da prova conforme ao princípio de precaução, implicitamente invocado pela Comissão (v. *supra*, n.º 165), que é o corolário nomeadamente do princípio da prevalência dos imperativos decorrentes da protecção da saúde sobre os interesses económicos.

— Exclusiva tomada em conta das considerações respeitantes à protecção da saúde nas decisões relativas à autorização de medicamentos

- 175 O princípio geral da prevalência da protecção da saúde pública é expressamente consagrado, no domínio dos medicamentos para uso humano, pelo primeiro considerando da Directiva 65/65 (n.º 2 do preâmbulo do código), que enuncia que qualquer legislação em matéria de produção e distribuição de medicamentos «deve ter como objectivo essencial a protecção da saúde pública», e pelo terceiro considerando da Directiva 93/39 que precisa que, «no interesse da saúde pública e dos consumidores de medicamentos, importa que as decisões de [AIM] de medicamentos assentem exclusivamente em critérios de eficácia, qualidade e segurança, [que] foram amplamente harmonizados pela Directiva [65/65]».

176 Estas disposições confirmam que só devem ser tidas em conta as exigências ligadas à protecção da saúde pública tanto para efeitos de concessão de uma AIM, ao abrigo do artigo 5.º da Directiva 65/65 (artigo 26.º do código), como quando da renovação dessa autorização em aplicação do artigo 10.º, n.º 1, desta directiva (artigo 24.º do código), e no quadro da gestão das AIM em aplicação do artigo 11.º da mesma directiva (artigo 116.º do código).

177 Mais precisamente, atendendo ao primado que assim se atribui à protecção da saúde pública, o titular da AIM de um medicamento, que é válida por cinco anos e é renovável por iguais períodos, segundo o artigo 10.º da Directiva 65/65, não pode reclamar, ao abrigo do princípio da segurança jurídica, uma protecção específica dos seus interesses durante o período de validade da autorização, se a autoridade competente fizer prova bastante de que esse medicamento deixou de satisfazer um dos critérios enunciados no artigo 11.º desta directiva, tendo em conta a evolução dos conhecimentos científicos e os dados novos recolhidos designadamente no quadro da farmacovigilância.

— Reavaliação da relação benefício/risco à luz dos novos dados

178 Importa sublinhar que, quando se avalia um qualquer medicamento, o grau de nocividade que a autoridade competente pode considerar aceitável depende concretamente dos benefícios que se pressupõe que o medicamento oferece. Com efeito, como indica o sétimo considerando da Directiva 75/318, as noções de «nocividade» e de «efeito terapêutico» só podem ser examinadas em relação de reciprocidade e só têm um significado relativo que é apreciado em função do grau de avanço da ciência. Este considerando foi aliás retomado pelo considerando 7 do código dos medicamentos, o que confirma que a exigência de avaliação da

relação benefício/risco de um medicamento não se refere exclusivamente à concessão de uma AIM, mas se aplica, designadamente, no quadro de um procedimento de revogação dessa autorização, ao contrário do que alegam as recorrentes. Além disso, na introdução do anexo da Directiva 75/318, o legislador sublinha essencialmente que todos os dados ou informações novos serão transmitidos às autoridades competentes, após a emissão da AIM, «por forma a monitorizar a avaliação risco/benefício».

179 Neste contexto, ao contrário do que sustentam as recorrentes, a proposta de directiva que modifica a Directiva 2001/83/CE que estabelece o código, apresentada pela Comissão em 26 de Novembro de 2001 [COM (2001) 404 final], que se destina a mencionar expressamente a avaliação da relação benefício/risco no artigo 116.º do código (correspondente ao artigo 11.º da Directiva 65/65), limita-se a explicitar as condições enunciadas neste artigo, na redacção actualmente em vigor.

180 Daqui decorre designadamente que as razões que conduziram uma autoridade competente a manter a AIM de um medicamento apesar da existência de certos efeitos nocivos podem desaparecer se essa autoridade verificar que os benefícios que justificavam tal autorização, a saber, a existência de um efeito terapêutico, deixaram de se produzir, de modo que o medicamento em causa deixa de apresentar uma relação benefício/risco favorável (v. despacho Comissão/Trenker, já referido, n.º 67).

— Regime da prova em relação com o princípio da precaução

181 Por outro lado, quando se está perante incertezas científicas, incumbe à autoridade competente avaliar o medicamento em causa à luz do princípio da

precaução. Importa recordar, pois, a fonte e o teor deste princípio, antes de precisar qual a sua incidência sobre o regime da prova, no quadro do sistema de autorização prévia dos medicamentos.

- 182 O princípio da precaução está expressamente consagrado, no domínio do ambiente, pelo artigo 174.º, n.º 2, CE, que confere carácter imperativo a este princípio. Por outro lado, o artigo 174.º inscreve, no seu n.º 1, entre os objectivos da política da Comunidade nesta área, a protecção da saúde das pessoas.
- 183 Embora apenas seja mencionado no Tratado em relação com a política do ambiente, o princípio da precaução tem, pois, um âmbito de aplicação mais vasto. Tem vocação para se aplicar, tendo em vista a garantia de um nível de protecção elevado da saúde, da segurança dos consumidores e do ambiente, ao conjunto dos domínios de acção da Comunidade. Mais precisamente, o artigo 3.º, alínea p), CE prevê, entre as políticas e as acções da Comunidade, «uma contribuição para a realização de um elevado nível de protecção da saúde». Do mesmo modo, o artigo 153.º CE visa um nível de protecção elevado dos consumidores, e o artigo 174.º, n.º 2, CE fixa como objectivo à política da Comunidade no domínio do ambiente um nível elevado de protecção. Além disso, os imperativos decorrentes deste elevado nível de protecção do ambiente e da saúde humana são explicitamente integrados na definição e na aplicação do conjunto das políticas e acções da Comunidade, em virtude, respectivamente, dos artigos 6.º CE e 152.º n.º 1, CE.
- 184 De onde se conclui que o princípio da precaução pode ser definido como um princípio geral do direito comunitário que impõe às autoridades competentes que tomem medidas adequadas para evitar certos riscos potenciais para a saúde

pública, a segurança e o ambiente, dando prevalência aos imperativos ligados à protecção destes interesses sobre os interesses económicos. Com efeito, como as instituições comunitárias são responsáveis, no conjunto dos seus domínios de acção, pela protecção da saúde pública, da segurança e do ambiente, o princípio da precaução pode ser considerado um princípio autónomo decorrente das referidas disposições do Tratado.

185 Segundo jurisprudência perfeitamente assente, no domínio da saúde pública, o princípio da precaução implica que, quando subsistem incertezas quanto à existência ou ao alcance de riscos para a saúde das pessoas, as instituições podem tomar medidas de protecção sem terem de esperar que a realidade e a gravidade destes riscos estejam plenamente demonstradas (acórdão do Tribunal de Justiça de 5 de Maio de 1998, Reino Unido/Comissão, C-180/96, Colect., p. I-2265, n.º 99, e acórdão do Tribunal de Primeira Instância de 16 de Julho de 1998, Bergaderm e Goupil/Comissão, Colect., p. II-2805, n.º 66). Antes da consagração jurisprudencial do princípio da precaução, com base nas disposições do Tratado, este princípio era aplicado implicitamente no quadro da fiscalização da proporcionalidade (v., neste sentido, despacho Reino Unido/Comissão, já referido, n.ºs 73 a 78, e despacho do presidente do Tribunal de Primeira Instância de 13 de Julho de 1996, *The National Farmers' Union* e o./Comissão, T-76/96 R, Colect., p. II-815, n.ºs 82 a 93, especialmente n.º 89).

186 Quando a avaliação científica não permite determinar a existência do risco com suficiente certeza, o recurso ou não ao princípio da precaução depende, regra geral, do nível de protecção escolhido pela autoridade competente no exercício do seu poder discricionário (quanto à distinção entre o parecer científico, por um lado, e esta apreciação discricionária pela autoridade competente, por outro, v. acórdão do Tribunal de Justiça de 24 de Novembro de 1993, *Mondiet*, C-405/92, Colect., p. I-6133, n.º 31, e as conclusões do advogado-geral C. Gulmann neste processo, n.º 28). Essa escolha deve, porém, ser conforme ao princípio da prevalência da protecção da saúde pública, da segurança e do ambiente sobre os interesses económicos, assim como aos princípios da proporcionalidade e da não discriminação.

- 187 No sistema comunitário de autorização prévia dos medicamentos, a autoridade competente exerce em princípio o seu poder de apreciação quando examina o pedido de AIM de um medicamento, ponderando os benefícios e os riscos apresentados por este medicamento — sem prejuízo da possibilidade de reconsiderar a avaliação dessa relação ulteriormente à luz de dados científicos novos.
- 188 No que toca mais especificamente ao ónus da prova aplicável neste sistema, compete à empresa que solicita a AIM de um medicamento demonstrar, por um lado, a eficácia deste medicamento e, por outro, a sua inocuidade, prova esta que se baseia, em particular, em ensaios conformes ao disposto na Directiva 75/318.
- 189 Posteriormente, ao apreciar o pedido de renovação de uma autorização, cujo período de validade é de cinco anos nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Directiva 65/65, a avaliação do medicamento é feita, segundo o disposto neste artigo, com base na situação dos dados de farmacovigilância e nas demais informações pertinentes para a fiscalização do medicamento.
- 190 Por outro lado, resulta do artigo 10.º, n.º 2, desta mesma directiva que é só «em circunstâncias excepcionais, e após consulta ao requerente», que uma autorização pode ser sujeita, após a concessão da autorização, a determinadas obrigações específicas destinadas, designadamente, à realização de estudos complementares. Estas decisões excepcionais só podem ser tomadas por razões objectivas e verificáveis, como se prevê na parte IV do ponto G do anexo da Directiva 75/318, isto é, nomeadamente quando o estado de avanço da ciência não permite ao requerente da AIM prestar informações completas sobre a eficácia e a inocuidade do medicamento considerado em condições normais de uso.

- 191 Neste sistema, fora da situação especial prevista no artigo 10.º, n.º 2, da Directiva 65/65, o titular da AIM de um medicamento não está obrigado, durante o período de validade dessa autorização, a fazer prova da eficácia e/ou da inocuidade desse medicamento. É incontestavelmente à autoridade competente que incumbe, como reconhece a Comissão, apurar se se verifica alguma das condições alternativas da revogação, da modificação ou da suspensão de uma AIM enunciadas no artigo 11.º da Directiva 65/65. Ao contrário do que alegam as recorrentes, o facto de se admitir que, em caso de incerteza científica, dúvidas razoáveis acerca da eficácia ou da inocuidade de um medicamento são susceptíveis de justificar uma medida de precaução não pode ser equiparado a uma inversão do ónus da prova.
- 192 O princípio da precaução impõe, com efeito, que se suspenda ou retire uma AIM perante dados novos que suscitem dúvidas sérias quanto à segurança do medicamento considerado ou à sua eficácia, quando essas dúvidas levem a uma apreciação desfavorável da relação benefício/risco desse medicamento (v. *supra*, n.º 178). Neste contexto, a autoridade competente pode limitar-se, nos termos do regime comum do ónus da prova, a apresentar indícios sérios e conclusivos, que, sem afastarem a incerteza científica, permitam pôr em dúvida, razoavelmente, a inocuidade e/ou a eficácia do medicamento.
- 193 Por outro lado, as passagens da legislação que sublinham o carácter relativo da avaliação de um medicamento, em particular o sétimo e oitavo considerando da Directiva 75/318, referem-se ao «progresso da ciência» e a «novas descobertas». Além disso, resulta da introdução do anexo da Directiva 75/318 que a relação benefício/risco deve ser avaliada de modo contínuo com base em quaisquer dados ou informações novos transmitidos às autoridades competentes.

- 194 Neste contexto, se abstrairmos do caso excepcional em que a autoridade competente reconhece, de modo circunstanciado, que avaliou erradamente o medicamento quando da decisão de concessão ou de uma eventual decisão de manutenção ou de renovação de uma autorização, há que entender que a revogação de uma AIM só se justifica, em princípio, se a existência de um potencial risco novo ou a falta de eficácia estiverem comprovadas por dados novos ou informações científicas e/ou clínicas objectivos. Em especial, a aplicação de um novo critério de avaliação, que se torne consensual na comunidade médica, só se justifica, logicamente, durante o período de validade da autorização, se essa evolução se fundar em dados ou informações novos.
- 195 Estas exigências são plenamente conformes à necessidade de garantir, na gestão das AIM dos medicamentos, o mais elevado nível de protecção da saúde. Com efeito, antes de obter a AIM de um medicamento, o requerente está obrigado a comprovar que esse medicamento apresenta uma relação benefício/risco favorável. Além disso, o período de validade da autorização está, em princípio, limitado a cinco anos, e é renovável. Nestas condições, o sistema de autorização prévia permite presumir, durante esse período, que o medicamento em causa apresenta, na falta de indícios sérios em sentido contrário, uma relação benefício/risco favorável, sem prejuízo da possibilidade de suspensão da autorização em caso de urgência. Sem esses indícios, a necessidade de não reduzir o leque de medicamentos disponíveis destinados ao tratamento de uma determinada afecção milita a favor da manutenção do medicamento no mercado, a fim de permitir que seja prescrito, em cada caso, o medicamento mais adequado.

### Análise das decisões impugnadas

- 196 Antes de apreciar a legalidade das decisões impugnadas, há que delimitar o alcance da fiscalização jurisdiccional.

- 197 O procedimento instituído pelo artigo 15.º-A da Directiva 75/319 caracteriza-se pelo papel essencial atribuído a uma avaliação científica objectiva e aprofundada das substâncias consideradas pelo CEF. Embora o parecer emitido por este comité não seja vinculativo para a Comissão, nem por isso deixa de ter uma importância decisiva, de modo que, eventualmente, a ilegalidade deste parecer deva ser considerada uma violação das formalidades essenciais que fere a legalidade da decisão desta instituição.
- 198 Com efeito, como a Comissão não tem condições para fazer apreciações de carácter científico a respeito da eficácia e/ou da nocividade de um medicamento, a consulta obrigatória do CEF destina-se a fornecer-lhe os elementos de apreciação científica indispensáveis a fim de lhe permitir determinar, com pleno conhecimento de causa, as medidas adequadas para garantir um nível elevado de protecção da saúde pública (v., por analogia, a respeito de produtos cosméticos, acórdão do Tribunal de Justiça de 25 de Janeiro de 1994, *Angelopharm*, C-212/91, *Colect.*, p. I-171, n.ºs 31, 32 e 38, e acórdão *Bergaderm e Goupil/Comissão*, já referido, n.º 64).
- 199 Neste contexto, para apreciar a legalidade da decisão da Comissão fundada no artigo 15.º-A da Directiva 75/319, o tribunal comunitário pode ser chamado a exercer a sua fiscalização, por um lado, da legalidade formal do parecer científico do CEF e, por outro, do exercício, pela Comissão, do seu poder de apreciação.
- 200 Relativamente ao parecer do CEF, o Tribunal não pode substituir à apreciação do comité a sua própria apreciação. Com efeito, a fiscalização jurisdicional exerce-se apenas em relação à legalidade do funcionamento do CEF, bem como à coerência interna e à fundamentação do parecer. Sob este último aspecto, o Tribunal só está habilitado a verificar se o parecer tem uma fundamentação que permite apreciar as considerações em que se baseou e se estabelece umnexo compreensível entre os factos médicos e/ou científicos e as conclusões que comporta. Sublinhe-se, neste ponto, que o CEF está obrigado a indicar, no seu parecer, os principais relatórios

e peritagens em que se baseia, e a precisar, em caso de divergência significativa, as razões por que se afasta das conclusões dos relatórios ou das peritagens apresentados pelas empresas em causa. Esta obrigação está particularmente presente em caso de incerteza científica. Garantindo o carácter contraditório e transparente da consulta ao CEF, permite garantir que a substância considerada foi objecto de uma avaliação científica aprofundada e objectiva, fundada no confronto das teses científicas mais representativas e das posições científicas defendidas pelos laboratórios farmacêuticos em causa (v. acórdão do Tribunal de Primeira Instância de 15 de Dezembro de 1999, Nardone/Comissão, T-27/98, ColectFP, pp. IA-267 e II-1293, n.ºs 30 e 88).

201 No que toca ao exercício, pela Comissão, do seu poder de apreciação, importa recordar que, segundo jurisprudência perfeitamente assente, quando uma autoridade comunitária é chamada a efectuar avaliações complexas, goza de um amplo poder de apreciação cujo exercício está sujeito a uma fiscalização jurisdicional que se limita a verificar se a medida em causa não está viciada de erro manifesto ou de desvio de poder, ou se a autoridade competente não ultrapassou manifestamente os limites do seu poder de apreciação (acórdãos do Tribunal de Justiça Mondiet, já referido, n.º 32; Reino Unido/Comissão, já referido, n.º 97, e de 21 de Janeiro de 1999, Upjohn, C-120/97, Colect., p. I-223, n.º 34).

202 No presente caso, a Comissão fundamenta, nas decisões impugnadas, a revogação das AIM dos medicamentos em causa por remissão, no artigo 2.º do dispositivo destas decisões, para as conclusões científicas do CEF juntas ao parecer final deste comité e anexas a essas decisões.

203 Resulta destas conclusões científicas que as decisões impugnadas se baseiam numa apreciação negativa da relação benefício/risco das substâncias consideradas, na sequência de uma reavaliação da sua eficácia, segundo um critério distinto do utilizado nos pareceres do CEF de 17 de Julho de 1996 sobre as mesmas

substâncias, lidos à luz do seu relatório de avaliação de 18 de Julho de 1996 (v. *supra*, n.ºs 23 e 24). Em contrapartida, em relação à segurança, o CEF entendeu, neste caso, que os riscos que as substâncias consideradas apresentavam não mudaram desde 1996, como mostram claramente as conclusões científicas deste comité e confirmam as declarações da Comissão no quadro do presente litígio. Com efeito, ao mencionar nas suas conclusões científicas relativas, por um lado, à anfepramona e, por outro, à fentermina, que não se pode excluir um risco de valvulopatias cardíacas, o CEF limita-se a realçar que a prova da ausência desse risco não pode ser feita. Por outro lado, resulta explicitamente das suas conclusões científicas, em relação ao conjunto das substâncias em causa, que não existem indícios sérios que permitam pensar que estas aumentam o risco de valvulopatias cardíacas. Além disso, no quadro da sua apreciação da relação benefício/risco destas substâncias, o CEF compara a alegada falta de eficácia destas substâncias unicamente com os riscos já tomados em consideração em 1996.

- 204 Em matéria de eficácia destas substâncias, o Tribunal verifica que, já em 1996, o CEF tinha sublinhado que a eficácia a longo prazo das substâncias em causa não tinha sido comprovada, que não se dispunha de nenhum dado significativo sobre a incidência destas substâncias na morbidade ou na mortalidade e que a retoma do peso ocorria imediatamente após a interrupção do tratamento por medicação. Tinha admitido, no entanto, que uma perda de peso de dois a cinco quilos, em média, conseguida após um tratamento a curto prazo, permitia reconhecer a sua eficácia e a Comissão tinha seguido este parecer na sua decisão de 9 de Dezembro de 1996. Os pareceres do CEF de 31 de Agosto de 1999 e as decisões impugnadas ora em causa revêem esta apreciação, embora assentem em dados clínicos e científicos estritamente idênticos aos que tinham sido tomados em consideração em 1996 relativamente aos efeitos terapêuticos das substâncias em causa, como foi aliás confirmado pela Comissão.

- 205 Importa salientar, porém, que, neste caso, nem o CEF, nos seus pareceres finais, nem a Comissão, nas decisões impugnadas, pretendem basear-se numa aprecia-

ção do risco aceitável à luz dos efeitos terapêuticos a curto prazo dos medicamentos em causa distinta da efectuada em 1996. A Comissão não contesta, pois, em nenhum momento a opção de 1996 de manter as AIM destes medicamentos, limitando-se a alterar o resumo das características do produto. Confirma, ao invés, a correcção dessa opção na altura.

206 Para justificar a adopção de medidas que divergem, de modo essencial, das adoptadas em 1996, a Comissão invoca exclusivamente a aplicação do critério da eficácia a longo prazo dos medicamentos no tratamento da obesidade.

207 Note-se que este critério não constitui um critério jurídico que complete ou ajuste o critério relativo à eficácia, enunciado no artigo 11.º da Directiva 65/65, mas um critério puramente científico que diz especificamente respeito à avaliação dos medicamentos no tratamento da obesidade.

208 Por outro lado, a Comissão confirmou que a eventual existência de substâncias de substituição, que, à luz dos dados existentes em 1999, teriam eventualmente podido apresentar uma relação benefício/risco mais favorável, não tinha sido tida em conta pelo CEF na avaliação das substâncias em causa, que foram objecto de uma avaliação estritamente individualizada (v. *supra*, n.º 167). Quanto a este aspecto, note-se que, embora tenham sido evocadas num relatório preparatório comum aos três procedimentos e à contestação da Comissão no processo T-141/00 (v. *supra*, n.ºs 33 e 166) duas novas substâncias destinadas ao tratamento da obesidade susceptíveis de serem utilizadas a longo prazo, nem o CEF, nos seus pareceres, nem a Comissão, nas decisões impugnadas, as mencionam. Neste contexto, nenhum elemento dos autos permite pensar que a existência dessas substâncias teve incidência na aplicação, no caso em apreço, do critério da eficácia a longo prazo.

209 Neste caso, o exame dos relatórios preparatórios sucessivos, elaborados no quadro do procedimento administrativo relativo à anfepramona, confirma que a reviravolta do CEF, na apreciação da eficácia das substâncias consideradas, é consequência da entrada em vigor, no mês de Junho de 1998, das linhas de orientação adoptadas pelo CEF no mês de Novembro de 1997. Assim, no que toca, por exemplo, à anfepramona, o relatório do grupo de trabalho «farmacovigilância», de Maio de 1998, e o relatório Picon/Abadie, de 4 de Junho de 1998, afirmavam que a eficácia desta substância no tratamento da obesidade não se tinha alterado. Foi no questionário enviado às empresas em causa em 27 de Julho de 1998 que se mencionou, pela primeira vez, a avaliação da relação benefício/risco das substâncias em causa à luz das linhas de orientação do CEF. O relatório Castot/Fosset Martinetti/Saint Raymond, elaborado em Abril de 1999, conclui pela falta de eficácia da anfepramona pelo facto de a duração do tratamento com medicamentos que contêm esta substância estar limitada a um período de três meses, o que, segundo o relatório, seria incompatível com as linhas de orientação actuais que recomendam um tratamento a longo prazo. Finalmente, num documento de trabalho de 12 de Abril de 1999, o Prof. Winkler invocou as linhas de orientação do CEF para afastar o argumento das empresas em causa de que nenhum dado novo sobre a eficácia ou a segurança das substâncias consideradas permitia distanciar-se do parecer emitido pelo CEF em 1996 a respeito das mesmas substâncias. Afirmou que, em 1999, havia um consenso geral no sentido de que a eficácia terapêutica no tratamento da obesidade exigia uma perda de peso significativa e durável (v. *supra*, n.ºs 28 a 30, 32 e 33). Por outro lado, no pedido austríaco de 31 de Agosto de 1998, de consulta do CEF a respeito nomeadamente do clobenzorex e das outras substâncias em causa nos processos T-83/00 a T-85/00 (v. *supra*, n.º 61), as linhas de orientação eram mencionadas entre os desenvolvimentos recentes a respeito da eficácia dos anorexígenos.

210 Além disso, é pacífico que a aplicação, neste caso, de um critério de avaliação da eficácia das substâncias em causa, distinto do aplicado em 1996, se funda unicamente na alegada evolução de um «consenso», na comunidade médica, a respeito do critério de avaliação da eficácia de um medicamento no tratamento da obesidade, como confirmou a Comissão, por várias vezes, tanto nas suas observações escritas como na audiência (v. *supra*, n.ºs 162 e 164). Este novo

consenso ter-se-ia materializado nas linhas de orientação do CEF e nas linhas directrizes nacionais citadas nas conclusões científicas do CEF. Ora, nem estes documentos nem as conclusões científicas do CEF referem dados científicos ou informações novos que não estivessem já disponíveis em 1996 e que expliquem a evolução referida.

- 211 Nestas condições, forçoso é constatar que a mera evolução de um critério científico ou, mais concretamente, das boas práticas clínicas, isto é, as práticas terapêuticas reconhecidas como as mais adequadas à luz dos conhecimentos científicos actuais, mesmo que se baseie num «consenso» da comunidade médica, não pode justificar, por si só, a revogação da AIM de um medicamento, nos termos do artigo 11.º da Directiva 65/65, se não assentar em dados científicos ou informações novos, como já vimos (v. *supra*, n.ºs 192 a 195).
- 212 Além disso, e de qualquer modo, o Tribunal constata que nenhum critério novo de apreciação da eficácia de um medicamento no tratamento da obesidade resulta das linhas de orientação do CEF ou das linhas directrizes nacionais mencionadas nos pareceres do CEF de 31 de Agosto de 1999.
- 213 Como sublinham as recorrentes, o CEF indicou explicitamente, nas suas linhas de orientação, que estas deviam ser lidas «em conjugação com o anexo da Directiva 75/318» e que estas se ligam, por isso, aos estudos clínicos cujos resultados acompanham obrigatoriamente os pedidos iniciais de AIM dos medicamentos utilizados no controlo do peso, apresentados ao abrigo do artigo 4.º da Directiva 65/65. Como admite a Comissão, só as considerações gerais respeitantes ao tratamento da obesidade constantes destas linhas de orientação são, assim, pertinentes neste caso.

- 214 Nas suas considerações gerais, o CEF não invoca um critério de eficácia distinto do aplicado em 1996. Com efeito, sublinha que a obesidade é um estado clínico crónico que requer normalmente uma terapia a longo prazo para levar a uma perda de peso e à sua manutenção. Acrescenta que «o tratamento da obesidade deve ser significativo no plano clínico, e ter como objectivo uma perda ponderal durável para reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas a esta afecção». Ora, esta passagem, que, segundo as observações escritas comunicadas pela Comissão, após consulta do CEF, em resposta a uma pergunta escrita do Tribunal, confirmaria que as linhas de orientação consagram o critério da eficácia a longo prazo neste caso, não contém qualquer elemento novo em relação à passagem do relatório de avaliação de 18 de Julho de 1996, no qual o CEF já tinha declarado:

«[...] o objectivo do tratamento da obesidade consiste em atingir uma perda ponderal clinicamente relevante e mantida susceptível de reduzir os factores de risco cardiovasculares e evitar a morbilidade e a mortalidade».

- 215 Na realidade, o CEF passa em revista nas suas linhas de orientação as diferentes opções terapêuticas, não farmacológicas e farmacológicas (anorexígenos de acção central do tipo anfetamínico ou serotoninérgico — orlistat, em desenvolvimento aquando da adopção destas linhas de orientação). O referido excerto visa, assim, o conjunto das terapias complementares destinadas ao tratamento da obesidade. O CEF recorda, em especial, na introdução das suas linhas de orientação, que a farmacoterapia deve ser considerada unicamente como coadjuvante das medidas dietéticas. No que diz mais especificamente respeito aos anorexígenos de tipo anfetamínico, em que se integram as substâncias consideradas no presente caso, sublinha que «o seu efeito estimulante ou euforizante tem sido associado a um risco de abuso». Mais precisamente em relação aos anorexígenos de acção central, refere igualmente que «foi demonstrado que uma duração do tratamento superior a três meses e um índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> aumentam o risco de hipertensão arterial pulmonar». Não deduz daí, porém, que a impossibilidade de utilização destes medicamentos de modo contínuo para além de um período limitado tenha por efeito privá-los de eficácia.

216 Relativamente aos três outros excertos das linhas de orientação do CEF igualmente citados pela Comissão, em resposta à pergunta do Tribunal destinada a identificar as passagens precisas deste documento e das três outras linhas directrizes invocadas nas conclusões científicas do CEF, que se refeririam ao critério da eficácia a longo prazo tal como foi aplicado neste caso, é forçoso constatar que não consagram o critério aplicado neste caso. Com efeito, ao afirmar na rubrica «Medida da redução ponderal», por um lado, que «outra ilustração da importância do efeito do tratamento deveria ser fornecida pela proporção de pessoas que reagem às diferentes formas de tratamento — com perdas ponderais superiores a 10% no termo de um período de 12 meses» e, por outro, que «a manutenção da redução ponderal ou a prevenção de uma retoma de peso depois de atingido o patamar [o que acontece frequentemente após cinco a seis meses de tratamento] devem igualmente ser consideradas um critério de eficácia», o CEF limitou-se claramente a enumerar certos critérios de apreciação da eficácia de um medicamento no tratamento da obesidade sem lhes conferir um carácter exclusivo. Nesta mesma rubrica, tinha igualmente sublinhado, previamente, que «diminuições significativas de certos factores de risco associados à obesidade foram observados em casos de reduções ponderais de pelo menos 5% a 10% do peso inicial» e que «a demonstração de um grau significativo de redução ponderal de pelo menos 10% do peso de base [...] é considerada um critério válido de eficácia em ensaios clínicos que testam novas substâncias antiobesidade». Finalmente, o CEF referiu explicitamente os ensaios clínicos que devem ser realizados para a concessão de uma nova AIM de um medicamento, quando, na rubrica «Estratégia e concepção dos ensaios clínicos», afirma: «Actualmente, exigem-se ensaios que documentem o efeito de um tratamento durante pelo menos um ano, mas um estudo prospectivo mais longo seria exigido a um requerente que pretendesse demonstrar o efeito da redução de peso sobre a morbilidade e a mortalidade». Ao contrário do que alega a Comissão, esta última recomendação é desprovida de qualquer pertinência neste caso.

217 Quanto às três linhas directrizes nacionais mencionadas nos pareceres do CEF de 31 de Agosto de 1999, estas têm como objectivo apresentar boas práticas clínicas no tratamento da obesidade, atendendo aos elementos de prova recolhidos. As passagens destas linhas directrizes citadas pela Comissão em resposta à pergunta do Tribunal acima referida também não confortam o critério da eficácia a longo prazo dos medicamentos aplicado no presente caso. Os excertos da directriz do

Royal College of Physicians, invocados pela recorrida, insistem no carácter crónico da obesidade e indicam que «os programas de tratamento se devem inscrever a longo prazo e, se possível, por toda a vida, e incluir medidas para evitar uma recaída». Esses programas visam manifestamente o conjunto das terapias utilizadas no tratamento desta afecção. Podem incluir um tratamento por medicação que só constitui, no entanto, segundo a decisão de 9 de Dezembro de 1996, um tratamento coadjuvante de segunda linha.

218 As passagens da directriz da American Society for Clinical Nutrition, citadas pela Comissão, referem-se incontestavelmente ao tratamento global da obesidade e não visam especificamente a apreciação da eficácia dos medicamentos. Esta directriz recorda, aliás, que a farmacoterapia constitui unicamente um tratamento coadjuvante de segunda linha.

219 Finalmente, na directriz escocesa de Novembro de 1996, a definição liminar do conceito de «manutenção do peso», segundo a qual, «por esta expressão, se deve entender a manutenção a longo prazo, quer dizer, durante mais de dois anos, do peso corporal atingido após o período de perda de peso», refere-se, de um modo geral, ao conjunto das terapias utilizadas para tratamento da obesidade. Não permite concluir que a manutenção do peso, durante esse período, constitui o critério de apreciação da eficácia dos medicamentos no tratamento da obesidade. Além disso, na rubrica «Escolha do medicamento e duração do tratamento», na qual se encara o uso a longo prazo dos medicamentos, a directriz afirma que numerosos medicamentos mais antigos originaram utilizações abusivas, que alguns apresentavam uma acção do tipo anfetamínico que provocava dependência e que «o grupo encarregado da aplicação da directriz [Guideline Development Group] considera que estes medicamentos não deveriam ser utilizados enquanto não tiverem sido objecto de uma avaliação separada no quadro de uma utilização prolongada (superior a um ano)». Reposto no seu contexto, este excerto, invocado pela Comissão, refere-se assim, especialmente, à avaliação dos efeitos indesejáveis das substâncias examinadas aquando de um uso prolongado. A directriz tinha afirmado previamente, na mesma rubrica, que o grupo acima

referido considerava que a limitação de uma farmacoterapia a um período máximo de três meses era inadequada e que uma terapia contínua se podia justificar, salientando, porém, expressamente que esta questão continuava sujeita a debate. Esta directriz não permite, portanto, destacar a existência de um alegado consenso médico a favor do critério da eficácia a longo prazo, tal como este foi aplicado no presente caso. Além disso, não revela nenhum dado ou informação novos, que não estivessem já disponíveis em 1996, para justificar o carácter inadequado de um tratamento por medicação limitado a três meses.

- 220 Nestas condições, não existindo qualquer dado ou informação novos a respeito da avaliação da eficácia das substâncias em causa, o artigo 11.º da Directiva 65/65 obstava à modificação da apreciação positiva da eficácia das substâncias consideradas, feita pela autoridade competente em 1996. De onde se conclui que as decisões impugnadas infringem, em qualquer caso, o disposto neste artigo.
- 221 As decisões impugnadas devem ser anuladas na parte em que se referem aos medicamentos comercializados pelas recorrentes.

### Quanto às despesas

- 222 Por força do artigo 87.º, n.º 2, do Regulamento de Processo do Tribunal de Primeira Instância, a parte vencida é condenada nas despesas se a parte vencedora o tiver requerido. Tendo a recorrida sido vencida, deverá suportar a totalidade das despesas, incluindo as dos processos de medidas provisórias, nos termos pedidos pelas recorrentes.

Pelos fundamentos expostos,

O TRIBUNAL DE PRIMEIRA INSTÂNCIA (Segunda Secção Alargada)

decide:

- 1) As decisões da Comissão de 9 de Março de 2000 [C (2000) 452, C (2000) 453 e C (2000) 608] são anuladas na parte respeitante aos medicamentos comercializados pelas recorrentes.
  
- 2) A Comissão suportará a totalidade das despesas, incluindo as referentes aos processos de medidas provisórias.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Proferido em audiência pública no Luxemburgo, em 26 de Novembro de 2002.

O secretário

O presidente

H. Jung

R. M. Moura Ramos

II - 5030

## Índice

Enquadramento jurídico .....	II-4951
Directiva 65/65/CEE .....	II-4951
Directiva 75/318/CEE .....	II-4953
Directiva 75/319/CEE .....	II-4954
Código comunitário dos medicamentos para uso humano .....	II-4957
Matéria de facto subjacente ao litígio .....	II-4958
Decisão C(96) 3608 final/1 da Comissão, de 9 de Dezembro de 1996 .....	II-4960
Decisão C (2000) 453, relativa à revogação das AIM dos medicamentos que contêm anfepramona, impugnada nos processos T-74/00, T-76/00 e T-141/00 .....	II-4965
Decisão C (2000) 452, relativa à revogação das AIM dos medicamentos que contêm fentermina, impugnada nos processos T-132/00 e T-137/00 .....	II-4972
Decisão C (2000) 608, relativa à revogação das AIM dos medicamentos que contêm, designadamente, clobenzorex, fenproporex e norpseudoefedrina, impugnada nos processos T-83/00, T-84/00 e T-85/00 .....	II-4975
Tramitação processual .....	II-4978
Pedidos das partes .....	II-4981
Questão de direito .....	II-4985
1. Quanto ao fundamento baseado em incompetência da Comissão para tomar as decisões impugnadas .....	II-4986
Fundamentos e argumentos das partes .....	II-4986
Apreciação do Tribunal .....	II-4992
Regime jurídico das AIM dos medicamentos visados pelas decisões impugnadas à luz dos princípios do direito transitório .....	II-4992
Alcance jurídico da controvérsia a respeito da incidência da decisão de 9 de Dezembro de 1996 .....	II-4994
Autoridade competente para decidir após parecer do CEF nos termos do artigo 12.º da Directiva 75/319 .....	II-4996
Qualificação das AIM nacionais harmonizadas pelos Estados-Membros, na sequência de um parecer do CEF ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319.	II-5003

2. Quanto à interpretação das condições de revogação das AIM de medicamentos enunciadas no artigo 11.º da Directiva 65/65 .....	II-5006
Exposição sumária dos argumentos das partes .....	II-5006
Apreciação do Tribunal .....	II-5011
Critérios de revogação de uma AIM e regime da prova .....	II-5011
— Exclusiva tomada em conta das considerações respeitantes à protecção da saúde nas decisões relativas à autorização de medicamentos .....	II-5012
— Reavaliação da relação benefício/risco à luz dos novos dados .....	II-5013
— Regime da prova em relação com o princípio da precaução .....	II-5014
Análise das decisões impugnadas .....	II-5019
Quanto às despesas .....	II-5029