

FERN OLIVIERI MOD KOMMISSIONEN OG EMEA

RETTENS DOM (Femte Afdeling)

18. december 2003 \*

I sag T-326/99,

Nancy Fern Olivieri, Toronto (Canada), ved N. Green, QC, barrister J. Marks og solicitor R. Stein, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøger,

mod

Kommissionen for De Europæiske Fællesskaber,

og

Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering,

\* Processprog: engelsk.

II - 6057

ved R. Wainwright og H. Støvlbæk, som befuldmægtigede, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøgte,

støttet af:

Apotex Europe Ltd, Leeds (Det Forenede Kongerige), ved avocats P. Bogaert og G. Berrisch og solicitor G. Castle, og med valgt adresse i Luxembourg,

angående en påstand om annullation af Kommissionens beslutning af 25. august 1999 om tilladelse til markedsføring af det humanmedicinske lægemiddel Ferriprox-Deferipron (K(1999) 2820) og den ændrede udtalelse af 23. juni 1999 fra Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering,

DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABERS RET I FØRSTE INSTANS  
(Femte Afdeling),

sammensat af afdelingsformanden, R. García-Valdecasas, og dommerne P. Lindh og J.D. Cooke,

justitssekretær: fuldmægtig J. Plingers,

på grundlag af den skriftlige forhandling og efter retsmødet den 10. april 2003,

II - 6058

har

## Dom

### Retsforskrifter

#### *A — Relevante bestemmelser i forordning (EØF) nr. 2309/93*

- 1 Artikel 11 i Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et Europæisk Agentur for Lægemiddelvurdering (EFT L 214, s. 1) bestemmer:

»Med forbehold af andre bestemmelser i fællesskabsretten nægtes den i artikel 3 omhandlede tilladelse, hvis det efter kontrol af de i henhold til artikel 6 indgivne oplysninger eller dokumenter viser sig, at ansøgeren ikke har ført passende eller tilstrækkeligt bevis for lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.

Tilladelse nægtes ligeledes, hvis de oplysninger og dokumenter, ansøgeren har forelagt i henhold til artikel 6, er ukorrekte [...]«.

2 Det bestemmes i forordningens artikel 6, stk. 1:

»En ansøgning om godkendelse af et humanmedicinsk lægemiddel skal ledsages af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 4 og 4a i direktiv 65/65/EØF, i bilaget til direktiv 75/318/EØF og i artikel 2 i direktiv 75/319/EØF.«

3 I medfør af artikel 7, litra a), i forordning nr. 2309/93 skal Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter, der i medfør af forordningens artikel 5 bl.a. har til opgave at udforme Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurderings udtalelser vedrørende et af forordningen omhandlet humanmedicinsk lægemiddel, inden det afgiver udtalelse dels kontrollere, »at de oplysninger og dokumenter, der er indgivet i henhold til artikel 6, opfylder kravene i direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF og 75/319/EØF«, dels »undersøge, om de betingelser for udstedelse af en markedsføringstilladelse, der er fastsat i [forordningen], er opfyldt«.

4 Artikel 13, stk. 2, i forordning nr. 2309/93 bestemmer:

»Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren kan der udstedes en tilladelse, der er gjort afhængig af visse særlige forpligtelser, og som af agenturet hvert år skal tages op til fornyet overvejelse.

Disse særlige afgørelser kan kun træffes af objektive og bevislige grunde og skal baseres på en af de grunde, der er anført i fjerde del, afsnit G, i bilaget til direktiv 75/318/EØF.«

*B — Relevante bestemmelser i bilaget til direktiv 75/318/EØF*

5 Teksten til bilaget til Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af farmaceutiske specialiteter (EFT L 147, s. 1), som flere bestemmelser i forordning nr. 2309/93 henviser til, er erstattet af bilaget til Kommissionens direktiv 91/507/EØF af 19. juli 1991 (EFT L 270, s. 32, herefter »bilaget til direktivet«).

6 I tredje afsnit i indledningen i bilaget til direktivet anføres:

»Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende lægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er positive eller negative for lægemidlet. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte toksikologisk-farmakologiske eller kliniske prøvninger eller forsøg med lægemidlet anføres [...].«

7 Fjerde del af bilaget fastsætter de regler, som de oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage ansøgninger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, skal opfylde.

8 I denne forbindelse bestemmes følgende i tredje afsnit i fjerde del af bilaget til direktivet vedrørende klinisk dokumentation:

»Bedømmelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være baseret på kliniske, herunder klinisk-farmakologiske forsøg planlagt med henblik på at fastslå produktets terapeutiske virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug

under hensyntagen til de terapeutiske indikationer for anvendelse på mennesker. De terapeutiske fordele skal være større end de potentielle risici.«

- 9 Følgende er fastsat i punkt A i fjerde del af bilaget:

»De kliniske oplysninger, der skal meddeles i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF [eller artikel 6, stk. 1, i forordning nr. 2309/93, der henviser til artikel 4 i direktiv 65/65], skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkeligt begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet tilfredsstiller kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske undersøgelser, gunstige som ugunstige, meddeles.«

- 10 Punkt C i fjerde del af bilaget til direktivet angiver oplysningerne og dokumentationen vedrørende fremlæggelse af resultaterne af kliniske afprøvninger og de regler, der finder anvendelse herpå. Følgende er angivet i stk. 1 i punkt C:

»Oplysninger om enhver klinisk afprøvning skal være tilstrækkeligt detaljerede til at muliggøre en objektiv bedømmelse:

[...]

— den endelige rapport underskrevet af investigator og for multicenter-afprøvnings- ninger af alle investigatører eller den koordinerende (hoved)investigator.«

11 Punkt G i fjerde del af bilaget vedrører den dokumentation, der skal fremlægges ved ansøgninger under særlige omstændigheder. Punktet har følgende ordlyd:

»Når ansøgeren ved visse terapeutiske indikationer kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om kvalitet, effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

— de for det pågældende lægemiddel angivne indikatorer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

— videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

— det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger

kan markedsføringstilladelsen gives med følgende forbehold:

- a) Ansøgeren gennemfører et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af benefit/risk-forholdet.
  
- b) Det pågældende lægemiddel kan kun udleveres efter receptordination, og dets anvendelse kan i visse tilfælde kun tillades under streng lægelig kontrol, som den er mulig på hospitaler.
  
- c) Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.«

**De faktiske omstændigheder, der ligger til grund for tvisten**

*A — Thalassaemia major og behandling med deferoxamin eller deferipron*

- 12 Thalassaemia major (der også kaldes Cooleys syndrom) er en genetisk sygdom, der er kendetegnet ved en svær anæmi, der ifølge et skøn rammer mellem 10 000 og 20 000 personer i Den Europæiske Union. Hyppige blodtransfusioner er nødvendige for at behandle denne sygdom. Blodtransfusionerne fører imidlertid til en ophobning af jern i patientens organer. Da kroppen ikke har nogen naturlig mulighed for at udskille jernoverskuddet, medfører denne løbende forøgelse af jernindholdet i organismen læsioner, særligt i hjerte og i lever, hvilket forkorter patientens forventede levetid.



- 13 Den væsentligste tilgængelige farmakologiske behandling til bekæmpelse af jernoverskud er deferoxamin, der har eksisteret i mere end 30 år. Denne behandling er ubekvem, fordi den administreres ved subkutan infusion, som skal foretages flere gange om ugen, og som kan vare op til 12 timer pr. dag. Behandlingen kan ligeledes medføre overfølsomhed over for stoffet.
- 14 Der er senere blevet udviklet en anden farmakologisk behandling til bekæmpelse af jernoverskud. Det drejer sig om deferipron, der er et produkt, der har den fordel, at det administreres oralt.

*B — Dr. Olivieris arbejde med deferipron*

- 15 Sagsøgeren, dr. Nancy Fern Olivieri, er specialist i thalassaemia major og anerkendt verden over. Hun nyder et betydeligt omdømme inden for behandling af denne sygdom med deferipron.
- 16 Sagsøgeren foretog i 1989 et pilotforsøg på 27 patienter, der ikke ønskede eller ikke kunne følge den sædvanlige behandling med deferoxamin, med henblik på at evaluere effekten og sikkerheden ved deferipron. På grundlag af resultaterne af dette forsøg havde sagsøgeren til hensigt at opnå godkendelse af produktet i Amerikas Forenede Stater, idet sagsøgeren tog kontakt til Food and Drug Administration (den amerikanske myndighed for overvågelse af fødevarer og lægemidler, herefter »FDA«) for at spørge om, hvilken fremgangsmåde der fandt anvendelse. FDA svarede sagsøgeren, at der skulle udføres tre kliniske afprøvninger for at evaluere forskellige aspekter af deferipron, og at der skulle findes en privat sponsor til finansieringen af denne forskning.

- 17 Sagsøgeren deltog på grundlag af disse angivelser i udarbejdelsen af protokoller for hver af de tre afprøvninger, som FDA havde anmodet om, dvs. en afprøvning med det formål at sammenligne effekten og sikkerheden af deferipron med deferoxamin (afprøvning LA-01), en kortsigtet afprøvning med det formål at evaluere bivirkningerne ved deferipron, således som de så ud på det tidspunkt, dvs. problemer med knoglemarven og leddenes funktion (afprøvning LA-02), og en afprøvning vedrørende effekten og sikkerheden på lang sigt af deferipron, der er fortsættelsen af pilotforsøget (afprøvning LA-03). Dr. Olivieri var hovedinvestigator i afprøvningerne LA-01 og LA-03 og næstformand i ledelseskomitéen for afprøvning LA-02.
- 18 Hver af disse tre kliniske afprøvninger blev finansieret af Apotex Research Inc., der har hjemsted i Weston (Canada), og som havde besluttet fra april 1993 at bidrage til finansieringen af dr. Olivieris arbejde med deferipron.
- 19 Sagsøgeren nåede inden for rammerne af disse afprøvninger frem til den foreløbige konklusion, at deferipron ikke havde effekt hos henvend halvdelen af de behandlede patienter. Sagsøgeren gjorde opmærksom på sine bekymringer over for kontroludvalget ved hospitalet for syge børn i Toronto, hvor hun arbejdede, der rådede hende til at oplyse de kompetente organer herom. Udvalget konkluderede ligeledes, at en ny klinisk protokol var nødvendig for at evaluere den fortsatte effekt af deferipron, og anbefalede ligeledes sagsøgeren at ændre patientinformationen til de patienter, der deltager i afprøvningerne, for at gøre rede for usikkerheden med hensyn til effekten på lang sigt af deferipron.
- 20 Apotex Research besluttede den 24. maj 1996 at afslutte sagsøgerens deltagelse i afprøvningerne LA-01, LA-02 og LA-03 og afbrød afprøvningerne LA-01 og LA-03 før tid, hvilket protokollerne for disse kliniske afprøvninger gav firmaet lov til. Ifølge den rapport, der var udarbejdet af en uafhængig undersøgelseskomité, der var nedsat af den canadiske forening for universitetsprofessorer (J. Thompson, P. Baird og J. Downie, *The Olivieri Report*, James Lorimer & Company Ltd, Toronto, 2001), traf Apotex Research denne beslutning, fordi dr. Olivieri lagde an til i overensstemmelse med sine deontologiske forpligtelser at afsløre den risiko,

der er forbundet med den ringe effekt af deferipron, som hun netop havde opdaget i forbindelse med afprøvning LA-01, over for sine patienter. Det fremgår ligeledes af de undersøgelser, der var foretaget af klagenævnet ved College of Physicians and Surgeons of Ontario og af dekanen for det lægevidenskabelige fakultet ved Toronto universitet, at dr. Olivieri ved således at informere sine patienter ikke havde tilsidesat sine deontologiske forpligtelser.

- 21 Sagsøgeren nåede i en senere undersøgelse, der blev foretaget uden økonomisk støtte fra Apotex Research, ud over den tvivl, der fulgte af afprøvningerne LA-01 og LA-03 med hensyn til effekten af deferipron, frem til, at deferipron var giftigt for hjertet og leveren, og at anvendelsen heraf medførte alvorlige risici for udvikling af hjertesygdomme og leverfibrose, hvilket udsatte patienterne for en øget risiko for for tidlig død. Sagsøgeren afbrød derfor afprøvningerne af produktet på mennesker. Konklusionerne blev fremført i en artikel, der er offentliggjort den 13. august 1998 i *New England Journal of Medicine* (Olivieri m.fl., »Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major«, *New England Journal of Medicine*, bind 339, nr. 7, s. 417-423).

*C — Fællesskabsprocedure for opnåelse af markedsføringstilladelse for deferipron*

- 22 Den 6. februar 1998 indsendte Apotex Europe Ltd (herefter »Apotex«) i henhold til artikel 4, stk. 1, i forordning nr. 2309/93 en ansøgning til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) om markedsføringstilladelse for lægemidlet med det endelige navn »Ferriprox«, hvis aktive stof er deferipron. Lægemidlet var genstand for den centrale godkendelsesprocedure, der er fastsat i forordning nr. 2309/93.

- 23 De tre rapporter vedrørende afprøvningerne LA-01, LA-02 og LA-03 blev fremsendt af Apotex sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse, dog uden at de var forsynet med sagsøgerens underskrift.
- 24 Apotex fremkom under evalueringsproceduren med skriftlige og mundtlige forklaringer. Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (herefter »UFS«), der i medfør af artikel 5 i forordning nr. 2309/93 har til opgave at udforme EMEA's udtalelser, afgav den 27. januar 1999 en udtalelse til støtte for udstedelsen af markedsføringstilladelse for lægemidlet under hensyn til de »særlige omstændigheder«, der er omhandlet i artikel 13, stk. 2, i forordning nr. 2309/93 og punkt G i fjerde del af bilaget til direktivet (herefter »den oprindelige udtalelse«).
- 25 Udtalelsen er ledsaget af en evalueringsrapport dateret den 27. januar 1999 (herefter »den første evalueringsrapport«), der er udarbejdet af UFS med henblik på at gøre rede for de forskellige forhold, der er taget i betragtning under evalueringsproceduren.
- 26 Da Apotex ikke fremsatte indsigelser, blev UFS's oprindelige udtalelse anset for endelig, og den blev sendt til Kommissionen den 4. marts 1999 af EMEA i overensstemmelse med artikel 9, stk. 2, i forordning nr. 2309/93. Oplysningerne blev offentliggjort i april 1999. Kommissionen indledte proceduren i artikel 10 og 73 i forordning nr. 2309/93, og Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler afgav den 9. maj 1999 en enstemmigt vedtaget positiv udtalelse om det udkast til beslutning, der var fremlagt af Kommissionen.
- 27 Efter at have fået kendskab til, at UFS den 27. januar 1999 havde udtalt sig til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse for deferipron, fremsendte sagsøgeren bistået af sin advokat flere breve til EMEA og medlemmerne af UFS for at meddele dem sine bemærkninger for så vidt angår den ringe effekt og de risici for hjerte og lever, der var forbundet med produktet. Navnlig sagsøgerens skrivelse af 28. april 1999 til EMEA og medlemmerne af UFS angav de

videnskabelige grunde til, at sagsøgeren var af den opfattelse, at godkendelsen af deferipron ville medføre en øget risiko for for tidlig død hos personer, der bliver behandlet med produktet, som følge bl.a. af forøgelsen af leverfibrose og udviklingen og forøgelsen af hjertesygdomme. Sagsøgerens advokats skrivelse af 16. maj 1999 til prof. Garattini, der er medlem af UFS, indeholder desuden supplerende oplysninger om hjerte- og levertoksiciteten af deferipron. Sagsøgeren havde inden for rammerne af denne korrespondance, der var ledsaget af flere dokumenter vedrørende en videnskabelig evaluering af deferipron, der ikke var blevet fremsendt af Apotex i forbindelse med den oprindelige evalueringsprocedure, lejlighed til at gøre rede for sin version af de faktiske omstændigheder vedrørende tvisten med Apotex angående bl.a. udførelsen og den for tidlige afslutning af afprøvning LA-01, som sagsøgeren var hovedinvestigator i.

28 Efter denne indblanding gjorde UFS's formand ved skrivelse af 20. maj 1999 Kommissionen opmærksom på, at det havde modtaget nye, muligvis vigtige oplysninger vedrørende sikkerheden ved deferipron, der i det væsentlige drejede sig om »risikoen for en forøgelse af leverfibrose selv over en kort periode«. Det præciseredes ligeledes i skrivelsen, at disse oplysninger hurtigt ville blive analyseret i lyset af de tidligere foreliggende data for at afgøre, om benefit/riskforholdet var ændret, og Kommissionen blev spurgt om, hvilken procedure der skulle følges for at gøre det muligt for UFS at tage de eventuelle resultater af denne analyse i betragtning. UFS opfordrede sideløbende hermed Apotex til at fuldstændiggøre ansøgningen om markedsføringstilladelse med enhver tilgængelig supplerende oplysning eller at bekræfte, at alle for nærværende tilgængelige data vedrørende risikoen for leverfibrose var blevet fremsendt til EMEA.

29 Ved skrivelser af 26. maj og 1. juni 1999 fremkom Apotex med sine bemærkninger til de dokumenter, sagsøgeren havde fremsendt til UFS. Selskabet fremsendte tre dokumenter, der var blevet præsenteret ved den niende internationale konference om oral jernchalaion, der fandt sted i Hamborg den 25-28. marts 1999 (dvs. et dokument udarbejdet af Galanello m.fl. med titlen »Sequential Liver Fibrosis Grading During Deferiprone Treatment in Patients with Thalassemia Major«, et dokument udarbejdet af Piga m.fl. med titlen »The Assessment of Liver Fibrosis in Thalassemia Major During Chelation Therapy«

og et dokument udarbejdet af Cappellini m.fl. med titlen »Liver Iron Overload in Adult Thalassaemia Major Patients under Regular Chelation Therapy with Desferrioxamine«) samt andre supplerende dokumenter. Selskabet præciserede desuden, at det havde fremsendt alle relevante oplysninger til UFS.

- 30 Ved skrivelse af 15. juni 1999 oplyste Kommissionen UFS om, at markedsføringstilladelsesproceduren var suspenderet, mens der afventedes en yderligere videnskabelig afklaring af de oplysninger, der var fremsendt til UFS af sagsøgeren, hvilke syntes at så tvivl om sikkerheden ved lægemidlet og nødvendiggjorde en supplerende undersøgelse. Det var bl.a. anført i skrivelsen, at »det ville være ufornuftigt og i strid med formålet med forordning (EØF) nr. 2309/93 at udstede en markedsføringstilladelse under sådanne omstændigheder uden yderligere videnskabelig afklaring«.
- 31 Den 21. juni 1999 afholdt en ad hoc-ekspertarbejdsgruppe (herefter »ekspertgruppen«), der var nedsat efter anmodning fra UFS, møde for at vurdere de nye oplysninger vedrørende produktets sikkerhed, der var fremsendt af dr. Olivieri og Apotex.
- 32 Ekspertgruppen konkluderede i referatet fra dette møde, der er udfærdiget den 23. juni 1999 (herefter »ekspertgruppens konklusioner«), at de nye data ikke var overbevisende for så vidt angår forholdet mellem deferipron og leverfibrose. Ekspertgruppen fandt på denne baggrund, at der ikke var grund til at tage den positive udtalelse, der anbefalede tildelingen af en markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder, op til fornyet overvejelse. Ekspertgruppen foreslog således at opretholde begrænsningerne i indikationerne, at oplyse den behandlede læge om, at der ikke var nogen endelige konklusioner med hensyn til forholdet mellem leverfibrose og deferipron, og at anbefale kontrol af en særlig undergruppe, der lider af hepatitis C, at anmode Apotex om skriftligt at bekræfte, at selskabet har fremlagt salgstallene i hver medlemsstat for at sikre, at deferipron ikke ordineres ud over de godkendte indikationer, og at få mere udførlige oplysninger fra Apotex og andre kilder, så snart disse oplysninger er tilgængelige.

- 33 Ved skrivelse af 23. juni 1999 accepterede Apotex at påtage sig ekstra forpligtelser vedrørende bl.a. fremlæggelse af salgstillene for Ferriprox i hver medlemsstat.
- 34 UFS besluttede under hensyn til anbefalingerne fra ekspertgruppen at opretholde den oprindelige udtalelse til støtte for udstedelsen af en markedsføringstilladelse for Ferriprox i betragtning af de »særlige omstændigheder«. UFS anbefalede imidlertid en revision af udkastene til produktresumé og indlægsseddel med henblik på at uddybe oplysningerne om risikoen for leverfibrose. UFS vedtog en ændret udtalelse den 23. juni 1999 (herefter »den ændrede udtalelse«), hvilket EMEA meddelte Kommissionen den 7. juli 1999.
- 35 Denne udtalelse var ledsaget af et tillæg til evalueringsrapporten ligeledes dateret den 23. juni 1999 (herefter »den supplerende evalueringsrapport«), der er udarbejdet af UFS med henblik på at gøre rede for de forskellige forhold, udvalget har taget i betragtning under evalueringsproceduren.
- 36 UFS's ændrede udtalelse blev indarbejdet i et nyt udkast til beslutning, og efter at Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er omhandlet i artikel 73 i forordning nr. 2309/93, den 13. august 1999 havde afgivet en positiv udtalelse vedrørende dette udkast, vedtog Kommissionen den 25. august 1999 beslutningen om udstedelse af en markedsføringstilladelse for det humanmedicinske lægemiddel Ferriprox (herefter »den anfægtede beslutning«), der blev meddelt Apotex den 2. september 1999. Meddelelsen om markedsføringstilladelse blev i overensstemmelse med artikel 12, stk. 3, i forordning nr. 2309/93 offentliggjort i *De Europæiske Fællesskabers Tidende* den 24. september 1999 (EFT C 270, s. 2).
- 37 I medfør af artikel 12, stk. 4, i forordning nr. 2309/93 offentliggjorde EMEA den 25. august 1999 ligeledes den offentlige europæiske evalueringsrapport (European Public Assessment Report eller »EPAR«, herefter »EPAR«) med henblik på at gøre rede for grundene i agenturets udtalelse til støtte for udstedelse af markedsføringstilladelsen. Denne rapport er den offentlige version af de

rapporter, der tidligere er udarbejdet af UFS i forbindelse med den videnskabelige evaluering af ansøgningen om markedsføringstilladelse, dvs. den første evalueringsrapport og den supplerende evalueringsrapport.

## Retsforhandlinger og parternes påstande

- 38 Ved stævning indleveret til Rettens Justitskontor den 19. november 1999 har sagsøgeren anlagt denne sag med påstand om annullation dels af den ændrede udtalelse, dels af den anfægtede beslutning.
- 39 Ved særskilt processkrift indleveret samme dag fremsatte sagsøgeren begæring om udsættelse af gennemførelsen af den anfægtede beslutning.
- 40 Ved kendelse af 7. april 2000 (sag T-326/99 R, Fern Olivieri mod Kommissionen, Sml. II, s. 1985) tog Rettens præsident ikke begæringen om udsættelse af gennemførelsen af den anfægtede beslutning til følge (herefter »kendelsen om foreløbige forholdsregler«).
- 41 Den 8. februar 2000 har Apotex fremsat begæring om at måtte intervenere til støtte for Kommissionens og EMEA's påstande i hovedsagen. Denne begæring om intervention er forkyndt for parterne, der har fremsat deres bemærkninger inden for de fastsatte frister. Ved kendelse af 14. marts 2000 har Retten (Femte Afdeling) givet Apotex tilladelse til at intervenere.
- 42 Ved processkrift indleveret den 22. marts 2000 fremsatte Kommissionen og EMEA en formalitetsindsigelse i henhold til artikel 114, stk. 1, i Rettens procesreglement. Den 10. maj 2000 fremsatte sagsøgeren og Apotex deres bemærkninger vedrørende formalitetsindsigelsen. Ved kendelse af 15. juni 2000



besluttede Retten (Femte Afdeling) at forene formalitetsindsigelsen med sagens realitet.

43 På grundlag af den refererende dommers rapport har Retten besluttet at indlede den mundtlige forhandling og har som en foranstaltning med henblik på sagens tilrettelæggelse den 26. november 2002 anmodet parterne om at fremlægge flere dokumenter og svare skriftligt på en række spørgsmål.

44 Ved skrivelser af 3. februar 2003 fra sagsøgeren, af 31. januar 2003 fra Kommissionen og af 3. februar 2003 fra Apotex efterkom parterne de af Retten trufne foranstaltninger med henblik på sagens tilrettelæggelse.

45 Parterne har afgivet mundtlige indlæg og besvaret spørgsmål fra Retten i retsmødet den 10. april 2003.

46 Sagsøgeren har nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning af 25. august 1999 (K(1999) 2820) annulleres.

— UFS's ændrede udtalelse af 23. juni 1999 annulleres.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

47 Kommissionen og EMEA har nedlagt følgende påstande:

- Sagen afvises, eller de sagsøgte frifindes.
- Sagsøgeren tilpligtes at betale sagens omkostninger.

48 Apotex har nedlagt følgende påstande:

- Sagen afvises, eller de sagsøgte frifindes.
- Sagsøgeren tilpligtes at betale sagens omkostninger.

## Retlige bemærkninger

*A — Formaliteten for så vidt angår påstanden om annullation af den ændrede udtalelse*

### *Parternes argumenter*

49 Sagsøgeren har anført, at artikel 230 EF ikke indeholder en udtømmende liste over institutioner, hvis retsakter kan gøres til genstand for et søgsmål (Domstolens dom af 23.4.1986, sag 294/83, Les Verts mod Parlamentet, Sml. s. 1339, præmis

21 og 23), og at EMEA er »et hjælpeorgan med særlige, administrative beføjelser«, hvis retsakter skal kunne gøres til genstand for et annullationssøgsmål (Domstolens dom af 11.5.1989, forenede sager 193/87 og 194/87, Maurissen og Union syndicale mod Revisionsretten, Sml. s. 1045, og generaladvokat Darmons forslag til afgørelse i samme sag, Sml. s. 1055, punkt 54). Sagsøgeren har ligeledes gjort gældende, at det er nødvendigt at undersøge virkningerne af UFS's udtalelse for at vide, om den kan gøres til genstand for en prøvelse af lovligheden (Domstolens dom af 31.3.1971, sag 22/70, Kommissionen mod Rådet, Sml. s. 41, org.ref.: Rec. s. 263). Sagsøgeren er i denne forbindelse af den opfattelse, at UFS's udtalelse er kulminationen på en specifik procedure (Domstolens dom af 15.3.1967, forenede sager 8/66-11/66, Cimenteries m.fl. mod Kommissionen, Sml. 1965-1968, s. 337, org.ref.: Rec. s. 93), og har anført, at selv om artikel 10, stk. 1, i forordning nr. 2309/93 præciserer, at Kommissionen ikke er bundet af denne udtalelse, er det sjældent, at Kommissionen er i stand til at gå imod UFS, og den beslutter som oftest at følge udvalget.

- 50 Kommissionen og EMEA har, støttet af Apotex, gjort gældende, at den ændrede udtalelse ikke er en retsakt, der kan anfægtes efter artikel 230 EF, der angiver, at udtalelser ikke kan gøres til genstand for annullationssøgsmål, og som ikke henregner EMEA til de instanser, hvis retsakter kan gøres til genstand for søgsmål. De har ligeledes gjort gældende, at den ændrede udtalelse kun er et forberedende dokument til Kommissionens beslutning om ansøgningen om markedsføringstilladelse, at den svarer til et stadi i beslutningsprocessen, der ikke binder Kommissionen, og at den ikke medfører rettigheder eller pligter for sagsøgeren, der ikke er umiddelbart eller individuelt berørt af den.

### *Retternes bemærkninger*

- 51 Med henblik på at vurdere, hvorvidt sagsøgerens påstand om annullation af den ændrede udtalelse kan antages til realitetsbehandling, skal det undersøges, om udtalelsen er en forberedende retsakt, dvs. en »foreløbig foranstaltning, der har til

formål at forberede den endelige beslutning«, hvilket ikke er en anfægtelig retsakt efter artikel 230 EF (Domstolens dom af 11.11.1981, sag 60/81, IBM mod Kommissionen, Sml. s. 2639, præmis 10).

- 52 I den foreliggende sag fastsætter artikel 10, stk. 1, første afsnit, i forordning nr. 2309/93, at »[i]nden 30 dage efter modtagelsen af udtalelsen udarbejder Kommissionen et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten«. Det præciseres i artikel 10, stk. 1, tredje afsnit, at udkastet til afgørelse kan afvige fra indholdet i udtalelsen under forudsætning af, at Kommissionen redegør for grundene hertil.
- 53 Den ændrede udtalelse er således en foreløbig foranstaltning, hvis formål er at forberede markedsføringstilladelsesbeslutningen. Det drejer sig om en forberedende retsakt, som ikke endeligt fastlægger Kommissionens holdning, og den er således ikke en anfægtende retsakt i førnævnte retspraksis' forstand.
- 54 Påstanden om annullation af den ændrede udtalelse kan således ikke tages til følge.
- 55 For så vidt som den anfægtede beslutning i den foreliggende sag blot bekræfter den ændrede udtalelse, der er omhandlet i fjerde betragtning til beslutningen, skal udtalelsens indhold og ligeledes indholdet af evalueringsrapporterne, der ligger til grund for den, anses for en integrerende del af begrundelsen i den anfægtede beslutning, navnlig hvad angår den videnskabelige evaluering af deferipron, som UFS og udvalgets rapportører har foretaget. Den ændrede udtalelses indhold skal således gennemgås i forbindelse med påstanden om annullation af den anfægtede beslutning.

*B — Formaliteten for så vidt angår påstanden om annullation af den anfægtede beslutning**Parternes argumenter*

- 56 Sagsøgeren har gjort gældende, at hun er umiddelbart og individuelt berørt af den anfægtede beslutning i artikel 230, stk. 4, EF's forstand. Sagsøgeren har i det væsentlige gjort gældende, at hun er retmæssigt indblandet i den administrative procedure, idet hun har henledt EMEA's opmærksomhed på en alvorlig tvivl med hensyn til den videnskabelige evaluering af deferipron, og idet hun er den eneste, der kan sikre rigtigheden af bestemte rapporter om kliniske afprøvninger, som den anfægtede beslutning støttes på, og som er blevet præsenteret på en unøjagtig måde af ansøgeren om markedsføringstilladelse.
- 57 Sagsøgeren har desuden anført, at hendes retlige interesse i den foreliggende sag udspringer af, at hun søger at beskytte folkesundheden og sundheden for thalassaemia-ramte, og at hun som følge af sin deltagelse i afprøvningerne LA-01 og LA-03 er den eneste, der kan beskytte denne interesse. Sagsøgeren har i denne forbindelse gjort gældende, at ingen af de tre rapporter om disse afprøvninger, der er blevet fremsendt af Apotex med ansøgningen om markedsføringstilladelse, bærer sagsøgerens underskrift, selv om det er en væsentlig garanti for folkesundheden (jf. kendelsen om foreløbige forholdsregler, præmis 65 og 66). Sagsøgeren har i øvrigt anført, at til forskel fra sagsøgerne i Rettens dom af 17. februar 2000 (sag T-183/97, Micheli m.fl. mod Kommissionen, Sml. II, s. 287) er hendes kliniske færdigheder netop blevet taget i betragtning, og hendes fortolkning af resultaterne af afprøvningerne LA-01 og LA-03 er blevet kritiseret i den anfægtede beslutning via de hævdede tilsidesættelser af protokollen, der er nævnt deri, hvilket ligeledes støtter hendes retlige interesse i at forsvare sit faglige omdømme.
- 58 Kommissionen og EMEA har, støttet af Apotex, gjort gældende, at søgsmålet ikke kan antages til realitetsbehandling på grund af manglende søgsmålsinteresse, idet sagsøgerens faglige omdømme ikke kan udgøre en reel retlig interesse med henblik på den foreliggende sag.

- 59 For så vidt angår spørgsmålet om, hvorvidt sagsøgeren er individuelt berørt af den anfægtede beslutning, har Kommissionen og EMEA, støttet af Apotex, anført, at eftersom beslutningen som i den foreliggende sag ikke er rettet til sagsøgeren, kan hun kun hævde at være individuelt berørt, såfremt hun har ret til at deltage i proceduren for vedtagelse af en sådan beslutning, for at institutionen varetager hendes interesser (jf. bl.a. Domstolens dom af 28.1.1986, sag 169/84, Cofaz m.fl. mod Kommissionen, Sml. s. 391, præmis 23-25). I mangel af en sådan ret afviser Retten at anerkende sagsøgerens søgsmålskompetence (Rettens kendelse af 9.8.1995, sag T-585/93, Greenpeace m.fl. mod Kommissionen, Sml. II, s. 2205).
- 60 Kommissionen og EMEA har i den foreliggende sag anført, at ifølge forordning nr. 2309/93 er det kun ansøgeren om markedsføringstilladelse, EMEA og agenturets videnskabelige organ, UFS, samt Kommissionen og medlemsstaterne, der medvirker, uden at der gives andre personer eller retlige enheder ret til at deltage i proceduren. Den omstændighed, at sagsøgeren har deltaget som forsker i bestemte kliniske afprøvninger vedrørende deferipron, og at hun ensidigt har meddelt UFS sin holdning om effekten og sikkerheden af produktet, er således ikke tilstrækkeligt til at karakterisere sagsøgerens individuelle interesse i mangel af en individuel ret til at blive hørt eller få varetaget sine interesser (Rettens kendelse af 3.6.1997, sag T-60/96, Merck m.fl. mod Kommissionen, Sml. II, s. 849).
- 61 Kommissionen og EMEA har således gjort gældende, at en forskers forpligtelse i medfør af punkt C, stk. 1, i fjerde del af bilaget til direktivet til at underskrive rapporten om en klinisk afprøvning, som han har foretaget, ikke er en »processuel garanti«, der individualiserer sagsøgeren i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i dommen i sagen Cofaz m.fl. mod Kommissionen. Underskriften har nemlig ikke til formål, at forskerens interesser varetages, men blot at sikre rigtigheden af rapporten.
- 62 Selv om Kommissionen og EMEA har erkendt, at UFS ganske vist har fundet, at oplysningerne vedrørende lægemidlets sikkerhed, der er fremsendt af sagsøgeren, potentielt var vigtige (navnlig de oplysninger, der var indeholdt i UFS' skrivelse til

Kommissionen af 20.5.1999), hvilket har begrundet nedsættelsen af ekspertgruppen, har de imidlertid anført, at korrespondancen med Apotex efter meddelelsen af disse oplysninger (navnlig UFS' skrivelse til Apotex af 20. maj 1999 og Apotex' svar af 26. maj og 1. juni 1999) ikke tyder på, at sagsøgeren har en processuel garanti i medfør af forordning nr. 2309/93, der kan individualisere hende i forhold til den anfægtede beslutning.

- 63 Kommissionen og EMEA har, støttet af Apotex, i det væsentlige gjort gældende, at selv om det antages, at der er en risiko for sagsøgerens omdømme ved de negative vurderinger af kvaliteten af sagsøgerens arbejde, der er foretaget i forbindelse med den anfægtede beslutning, giver dette imidlertid ikke sagsøgeren den påkrævede kompetence til at anfægte beslutningen, da artikel 68 i forordning nr. 2309/93 ikke gør det muligt for Kommissionen at tage hensyn til sådanne forhold ved beslutninger om markedsføringstilladelse (Domstolens dom af 26.1.1984, sag 301/82, Clin-Midy m.fl., Sml. s. 251, præmis 10 og 11, af 7.12.1993, sag C-83/92, Pierrel m.fl., Sml. I, s. 6419, præmis 21, og af 2.4.1998, sag C-127/95, Norbrook Laboratories, Sml. I, s. 1531, præmis 108). Den hypotetiske risiko for sagsøgerens omdømme eller faglige situation kan således ikke medføre, at sagen skal antages til realitetsbehandling (dommen i sagen Micheli m.fl. mod Kommissionen).
- 64 For så vidt angår spørgsmålet om, hvorvidt sagsøgeren er umiddelbart berørt af den anfægtede beslutning, har Kommissionen og EMEA anført, at det fremgår af retspraksis, at en beslutning kun berører en person umiddelbart, når anvendelsen heraf ikke afhænger af tredjemands udøvelse af en skønsmæssig beføjelse (Domstolens dom af 14.1.1988, sag 55/86, Arposol mod Rådet, Sml. s. 13, præmis 13). Der skal i det væsentlige være en direkte forbindelse mellem fællesskabsretsakten og den person, der anfægter den. I den foreliggende sag er der imidlertid ikke fremlagt beviser, der har godtgjort, at sagsøgerens arbejde har været lagt til grund ved ansøgningen om markedsføringstilladelse, eller at den anfægtede beslutning har en umiddelbar indflydelse på vurderingen af kvaliteten af sagsøgerens arbejde og potentielt på sagsøgerens muligheder for at få finansieret sin forskning. Selv om der var fremlagt sådanne beviser, ville de under alle omstændigheder ikke have godtgjort, at sagsøgeren er umiddelbart berørt, da

virksomheden på sagsøgerens omdømme kun kan følge af en fortolkning foretaget af andre medlemmer af de videnskabelige kredse, der personligt bedømmer de faktiske omstændigheder under hensyntagen til mange faktorer.

- 65 Apotex har anført, at sagsøgeren ikke kan anlægge et annullationssøgsmål ved at gyltre de thalassaemia-ramtes interesser gældende, da sagsøgeren ikke er repræsentant for disse patienter eller en patientorganisation, men læge, og da hun udelukkende henviser til sin lægelige virksomhed i Canada uden at angive, hvori godkendelse af Ferriprox i Fællesskabet kan have den ringeste indflydelse på hendes patienter. Apotex har ligeledes understreget, at interesserne vedrørende patienternes sundhed ikke umiddelbart kan påvirkes af en markedsføringstilladelse, da Ferriprox udleveres efter recept. Apotex skal således først beslutte at markedsføre lægemidlet, og hver enkelt læge skal dernæst ordinere det til patienten.

### *Retten's bemærkninger*

- 66 Det skal først undersøges, om sagsøgeren har retlig interesse i søgsmålet, eftersom det i mangel heraf er ufornuddent at tage stilling til, om sagsøgeren er umiddelbart og individuelt berørt af den anfægtede beslutning som omhandlet i artikel 230, stk. 4, EF (dommen i sagen Micheli m.fl. mod Kommissionen, præmis 34).
- 67 Sagsøgeren har gjort to typer retlig interesse i søgsmålet gældende i den foreliggende sag. En interesse, der følger af beskyttelsen af folkesundheden, og en interesse vedrørende forsvaret af sagsøgerens faglige omdømme.



1. Sagsøgerens retlige interesse i søgsmålet med hensyn til beskyttelsen af folkesundheden

a) Generelle betragtninger

- 68 Det understreges indledningsvis, at der i medfør af artikel 152 EF (tidligere EF-traktatens artikel 129, stk. 1, første afsnit) skal sikres et højt sundhedsbeskyttelsesniveau ved fastlæggelsen og gennemførelsen af alle Fællesskabets politikker og aktiviteter. Bestemmelsen indebærer en forpligtelse for fællesskabsinstitutionerne til at sikre, at deres beslutninger træffes under fuld hensyntagen til de bedste videnskabelige data, der foreligger, og at beslutningerne bygger på de nyeste resultater i den internationale forskning (Rettens domme af 11.9.2002, sag T-13/99, Pfizer Animal Health mod Rådet, Sml. II, s. 3305, præmis 158, og sag T-70/99, Alpharma mod Rådet, Sml. II, s. 3495, præmis 171).
- 69 Det bemærkes i denne forbindelse, at i medfør af artikel 11 i forordning nr. 2309/93 skal Kommissionen for at godkende markedsføringen af et lægemiddel kontrollere, at de oplysninger og dokumenter, der fremlægges af ansøgeren om markedsføringstilladelse, er korrekte, og at de adækvat og tilstrækkeligt påviser kvaliteten, sikkerheden og effekten af lægemidlet. Kommissionens beslutning om at udstede en markedsføringstilladelse skal ifølge tredje betragtning til forordning nr. 2309/93 træffes af hensyn til folkesundheden på grundlag af objektive videnskabelige kriterier vedrørende det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning uden hensyntagen til økonomiske eller andre overvejelser.
- 70 For at Kommissionen kan opfylde disse forpligtelser, fastsætter forordning nr. 2309/93 og de retsakter, den henviser til, præcise regler for indgivelsen af ansøgninger om markedsføringstilladelse, oplysningen heraf og de beslutninger, der følger af ansøgningerne. Navnlig artikel 6, stk. 1, i forordning nr. 2309/93 fastsætter, at »[e]n ansøgning om godkendelse af et humanmedicinsk lægemiddel skal ledsages af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 4 og 4a i direktiv 65/65/EØF, i bilaget til direktiv 75/318/EØF og i artikel 2 i direktiv

75/319/EØF«. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal i medfør af denne bestemmelse anføre alle oplysninger vedrørende den videnskabelige evaluering af det pågældende lægemiddel, og navnlig oplysninger vedrørende resultaterne af alle kliniske afprøvninger, hvad enten de er positive eller negative for lægemidlet (jf. tredje afsnit i indledningen og punkt A i fjerde del af bilaget til direktivet). Overholdelsen af forskrifterne i forordningens artikel 6, stk. 1, er afgørende for at sikre gennemførelsen af det grundlæggende formål om beskyttelse af folkesundheden (kendelsen om foreløbige forholdsregler, præmis 66, jf. ligeledes, analogt, Norbrook Laboratories-dommen, præmis 40 og 41).

- 71 Hvad angår spørgsmålet om underskrift af rapporterne om kliniske afprøvninger bemærkes, som Kommissionen har gjort, at angivelsen i punkt C, stk. 1, i fjerde del af bilaget til direktivet — hvorefter den endelige rapport om en sådan afprøvning skal være underskrevet af investigator og for multicenter-afprøvninger af alle investigatore eller den koordinerende (hoved)investigator — gør det muligt at sikre rigtigheden af rapporten, som det påhviler ansøgeren om markedsføringstilladelse at fremsende til Kommissionen.
- 72 Anvendelsen af disse bestemmelser skal principielt gøre det muligt for Kommissionen at opfylde sine forpligtelser i henhold til artikel 11 i forordning nr. 2309/93, uden at det principielt er nødvendigt for Kommissionen at opnå eller kontrollere oplysningerne vedrørende den videnskabelige evaluering af det pågældende lægemiddel hos andre end ansøgeren om markedsføringstilladelse.
- 73 Det bemærkes imidlertid, at ingen af bestemmelserne i de fællesskabsforskrifter, der finder anvendelse, forbyder Kommissionen før udstedelsen af markedsføringstilladelsen at følge en procedure, hvorunder andre end ansøgeren om markedsføringstilladelse kan fremkomme med deres bemærkninger med henblik på at gøre det muligt for Kommissionen at opfylde sin forpligtelse til af hensyn til folkesundheden at kontrollere, at alle oplysningerne vedrørende den videnskabelige evaluering af det pågældende lægemiddel, hvad enten de er positive eller

negative for lægemidlet, er blevet fremsendt til Kommissionen. Den omstændighed, at disse forskrifter ikke indeholder bestemmelser herom, kan ikke hindre Kommissionen i at opnå oplysninger fra tredjemand, når dette er nødvendigt af hensyn til beskyttelse af folkesundheden.

b) Behandlingen af de af sagsøgeren til UFS og Kommissionen fremsendte oplysninger

- 74 For det første skal sagsøgerens rolle på de forskellige stadier af proceduren for den videnskabelige evaluering af deferipron behandles med henblik på at afgøre sagsøgerens eventuelle retlige interesse i den foreliggende sag.
- 75 På det indledende stadie, dvs. indtil sagsøgerens indblanding i den videnskabelige evalueringsprocedure, var dr. Olivieris rolle i det væsentlige karakteriseret ved, at sagsøgerens arbejde med deferipron udgjorde en væsentlig del af oplysningerne vedrørende den videnskabelige evaluering af lægemidlet.
- 76 Efter ansøgningen om markedsføringstilladelse havde Kommissionen til hensigt at godkende markedsføringen af deferipron alene under hensyn til de oplysninger, der var fremsendt af Apotex og gennemgået af UFS i forbindelse med den oprindelige evalueringsprocedure.
- 77 Det er på dette tidspunkt, at sagsøgeren fremsendte oplysninger til UFS, der medførte, at den videnskabelige evalueringsprocedure blev genåbnet.

- 78 Det bemærkes, at det er på Kommissionens eget initiativ, at den har suspenderet markedsføringstilladelsesproceduren og anmodet UFS om at opnå yderligere videnskabelig afklaring. Et sådant initiativ er berettiget i forhold til det grundlæggende formål om beskyttelse af folkesundheden, der danner baggrund for Kommissionens arbejde. Som det er fastslået ovenfor, pålægger fællesskabsforskrifterne nemlig Kommissionen at kontrollere, at de oplysninger og dokumenter, der fremlægges af ansøgeren om markedsføringstilladelse, er korrekte, for at gøre det muligt for Kommissionen at evaluere kvaliteten, sikkerheden og effekten af det pågældende lægemiddel og godkende markedsføringen heraf.
- 79 På dette stadie i evalueringsproceduren kunne sagsøgeren således gøre hensynet til folkesundheden gældende for at fremsende oplysninger til UFS, der kan så tvivl om den oprindelige videnskabelige evaluering, da de oplysninger, som Apotex havde fremsendt i ansøgningen om markedsføringstilladelse eller under evalueringsproceduren, ikke var fuldstændige. Sagsøgeren kunne ligeledes fremsende sin egen analyse af resultaterne af den kliniske afprøvning LA-01, for så vidt som hun var af den opfattelse, at den sammenfatning heraf, som ansøgeren om markedsføringstilladelse havde udarbejdet, uden hendes samtykke var fejlagtig.
- 80 I en situation som den i hovedsagen foreliggende, hvor de oplysninger, der er blevet fremsendt direkte af sagsøgeren til UFS, er af en sådan art, at de kan rejse tvivl om den oprindelige videnskabelige evaluering af det omhandlede lægemiddel, som det udtrykkeligt er erkendt i Kommissionens skrivelse af 15. juni 1999, og hvor den ansvarlige for rigtigheden af de endelige rapporter vedrørende bestemte kliniske afprøvninger bestrider sandfærdigheden af de oplysninger, der er fremsendt af ansøgeren om markedsføringstilladelse uden dennes samtykke, er Kommissionen af hensyn til folkesundheden forpligtet til at undersøge indholdet af disse oplysninger. Såfremt Kommissionen ikke gør dette, er den ikke i stand til at opfylde sine forpligtelser i henhold til forordning nr. 2309/93.
- 81 Det konkluderes, at sagsøgeren har spillet en væsentlig rolle i arbejdet med færdigudviklingen af deferipron, og at de oplysninger, som hun har fremsendt til UFS, har gjort det muligt for Kommissionen af hensyn til folkesundheden at

kontrollere, at de oplysninger og dokumenter, på grundlag af hvilke markedsføringen af lægemidlet er blevet godkendt, var såvel fuldstændige som korrekte. Under disse særlige omstændigheder ville sagsøgeren i givet fald være berørt af en kommissionsbeslutning, der er adresseret til sagsøgeren, og som afviser at gennemgå de oplysninger, hun har fremsendt i forbindelse med den videnskabelige evalueringsprocedure af deferipron, eller af en beslutning, der indeholder et stiltiende afslag, der ville indtræffe i tilfælde af, at Kommissionen havde vedtaget beslutningen om markedsføringstilladelse uden at have gennemgået disse oplysninger. Sagsøgeren ville have været berettiget til at anfægte lovligheden af den ene eller den anden af disse beslutninger ved Retten.

82 Efter sagsøgerens indblanding og suspensionen af markedsføringstilladelsesproceduren samt Kommissionens beslutning om at anmode om en supplerende gennemgang, er den oprindelige videnskabelige evaluering af deferipron imidlertid blevet ændret og suppleret af UFS. Henset til den anfægtede beslutning og de udtalelser og rapporter, der ligger til grund herfor, underbygger ingen af de argumenter, som sagsøgeren har fremført under denne sag, påstanden om, at Kommissionen ikke har taget de oplysninger, som sagsøgeren har fremsendt direkte i forbindelse med evalueringsproceduren, i betragtning.

83 UFS har efter den videnskabelige evaluering, som Kommissionen har fulgt, begrundet markedsføringstilladelsen for deferipron således:

— For det første er deferiprons indikation strengt begrænset til behandling af jernoverskud hos patienter, der har thalassaemia major, og for hvem behandling med deferoxamin er kontraindiceret eller forbundet med alvorlig toksicitet.

- For det andet er deferipron relativt virkningsfuldt, for så vidt som det øger jernudskillelsen og kan forebygge ophobning af jern hos visse patienter, der behandles med lægemidlet, hvilket resultaterne opnået ved reference til koncentrationen af ferritinserum i bl.a. afprøvning LA-01, LA-02 og LA-03 viser.
  
  - For det tredje forklares markedsføringstilladelsen for deferipron til trods for oplysningerne om, at deferipron har mindre effekt end deferoxamin, og manglen på oplysninger, der viser, at der opnås en negativ jernbalance på lang sigt, med, at der ikke er andre terapeutiske løsninger, der er i stand til bevare de af indikationen omfattede patienter i live.
  
  - For det fjerde ledsages markedsføringstilladelsen for at opnå de oplysninger, der er fundet nødvendige for at fuldstændiggøre den videnskabelige vurdering af deferipron, af talrige specifikke forpligtelser, der forpligter Apotex til at fremlægge supplerende data.
- 84 Hvad angår deferiprons effekt på hjertet har sagsøgeren fremsendt flere oplysninger herom til UFS eller udvalgets medlemmer direkte, og navnlig oplysninger om, at jernoverskuddet hos 32% af de patienter, der er behandlet med deferipron i forbindelse med den kliniske afprøvning LA-01, forekommer som en ny og forværret konstatering. Det fremgår af sagen, at der er taget hensyn til disse oplysninger under den videnskabelige evaluering af deferipron. Produktresuméet, der fremgår af bilag I til den anfægtede beslutning, advarer nemlig den behandlende læge, idet det angives, at de tilgængelige data er begrænsede hvad angår deferiprons effekt på hjertefunktionen. For at opnå sådanne data kræves det i den anfægtede beslutning, at Apotex i henhold til de specifikke forpligtelser, der er pålagt selskabet, fremlægger yderligere sammenlignende data om overlevelse og hjerteinsufficiens, samt data om den evaluering ved MR-billeddannelse, der er opnået i forbindelse med afprøvning LA-01. Det bemærkes i denne forbindelse, at forpligtelsen vedrørende data fra MR-

billeddannelse har til formål at afhjælpe den af sagsøgeren under retsmødet erkendte omstændighed, at disse data ikke var blevet fremsendt til UFS af sagsøgeren, selv om hun var i besiddelse af dem og nægtede at fremsende dem til Apotex.

- 85 Hvad angår deferiprons effekt på leveren har sagsøgeren fremsendt flere oplysninger herom til UFS direkte, bl.a. for så vidt angår risikoen for for tidlig død som følge forøgelsen af leverfibrose. Det fremgår af sagen, at disse oplysninger har tiltrukket sig UFS's og ekspertgruppens opmærksomhed ved den supplerende evalueringsprocedure. Produktresuméet, der fremgår af bilag I til den anfægtede beslutning, er nemlig blevet ændret i forhold til det oprindelige udkast for bedre at tage hensyn til deferiprons effekt på leverfunktionen og bl.a. advare den behandlende læge om den tvivl, der stadig består med hensyn til risikoen for deferiprons forværring af leverfibrose og om forbindelsen mellem leverfibrose og hepatitis C hos thalassaemia-patienter. Det kræves i den anfægtede beslutning, at Apotex fremlægger yderligere data om leverfibrose hos ca. 30 patienter, der er behandlet med deferipron gennem fire år.
- 86 Hvad angår koncentrationen af jern i leveren har sagsøgeren fremsendt de resultater, der er opnået herom ved afprøvning LA-01, til UFS direkte. Det fremgår af sagen, at resultaterne er evalueret under UFS's rapportørs og co-rapportørs supplerende gennemgang og bekræftet af Kommissionen i den anfægtede beslutning. Det kræves desuden i den anfægtede beslutning, at Apotex fremlægger yderligere data om effekten og sikkerheden efter fire års behandling med deferipron hos ca. 100 thalassaemia-patienter. Under disse omstændigheder har Apotex' hævdede tilsidesættelse af protokollen og påstanden i EPAR — på grundlag af en konstatering i forbindelse med den oprindelige evaluering — om, at protokollen for afprøvningen LA-01 ikke er blevet fulgt på tilfredsstillende måde, ingen indflydelse på UFS's videnskabelige evaluering, der har udtalt sig på grundlag af de resultater, der er tilvejebragt af sagsøgeren.

87 Sagsøgeren har i øvrigt gjort UFS direkte opmærksom på sin tvivl med hensyn til den risiko, der er forbundet med markedsføringen af deferipron, der kan ordineres uden for indikationen og således true patienternes vitale legemsfunktioner. Det fremgår af sagen, at der er taget hensyn til denne risiko under evalueringsproceduren. Ud fra ekspertgruppens og den supplerende evalueringsrapports konklusioner kan det nemlig konstateres, at bekymringerne vedrørende denne risiko, som sagsøgeren har gjort opmærksom på i sin skrivelse af 28. april 1999, er blevet behandlet under evalueringsproceduren, og at det har medført, at der er vedtaget overvågningsforanstaltninger med henblik på at imødegå denne risiko. UFS har således anmodet Apotex om at forpligte sig til at fremsende det samlede salg i hver medlemsstat året efter beslutningen om markedsføringstilladelse, hvilket Apotex har accepteret at gøre i en skrivelse af 23. juni 1999. Det bemærkes i denne forbindelse, at Kommissionen som svar på de spørgsmål, der er stillet som en foranstaltning med henblik på sagens tilrettelæggelse — uden at det er blevet bestridt af sagsøgeren — har præciseret, at Apotex's salg af Ferriprox gjorde det muligt at dække ca. 1 400 patienters behov ud af 2 000 personer, der ifølge Kommissionen kunne behandles med deferipron.

88 Det fremgår således af det foregående, at de oplysninger, som sagsøgeren har fremsendt til UFS direkte, er blevet behandlet og taget i betragtning under den supplerende evalueringsprocedure. Visse af disse oplysninger har medført en ændring af evalueringen, mens andre allerede var taget i betragtning til begrænsning af de terapeutiske indikationer for deferipron eller var genstand for en af de specifikke forpligtelser, der var pålagt Apotex i den anfægtede beslutning.

89 Hvad angår de oplysninger, som ansøgeren havde fremlagt i ansøgningen om markedsføringstilladelse, har sagsøgeren ikke grundlag for at påstå, at UFS og Kommissionen ikke har kontrolleret nøjagtigheden og fuldstændigheden af disse oplysninger. Denne argumentation har ikke hold i de faktiske omstændigheder, da UFS som følge af sagsøgerens indblanding og Kommissionens anmodning om at genåbne evalueringsproceduren netop ved skrivelse af 20. maj 1999 kontrollerede hos Apotex, at de videnskabelige oplysninger, der var fremlagt i ansøgningen om markedsføringstilladelse og under den oprindelige evalueringsprocedure, var fuldstændige, og da UFS og ekspertgruppen efter gennemgangen af de oplysninger, som Apotex — som svar på UFS's skrivelse af 20. maj 1999 — og



sagsøgeren havde fremsendt, konkluderede, at der ikke var grund til at tage den oprindelige udtalelse, der anbefalede udstedelsen af markedsføringstilladelsen, op til fornyet overvejelse, hvis ikke det var for at præcisere risikoen vedrørende leverfibrose og tage risikoen for en ordination af deferipron uden for indikationen i betragtning.

- 90 Det bemærkes ligeledes, at sagsøgeren ikke kan påstå, at der foreligger en formangel på grund af, at sagsøgerens underskrift ikke er påført rapporten om den kliniske afprøvning LA-01 (eller på rapporten om den kliniske afprøvning LA-03), der er fremsendt med Apotex' ansøgning om markedsføringstilladelse. Selv om den lovgivning, der finder anvendelse, bestemmer, at den endelige rapport om en klinisk afprøvning skal være underskrevet af investigatorene eller hovedinvestigatoren (jf. punkt C, stk. 1, i fjerde del af bilaget til direktivet), fremgår det ligeledes af disse forskrifter, at i tilfælde af ufuldstændige eller afbrudte afprøvninger skal alle relevante oplysninger vedrørende denne afprøvning fremlægges i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse (jf. indledningen til bilaget til direktivet). Henset til afbrydelsen af afprøvningerne LA-01 og LA-03 var sagsøgerens underskrift på rapporterne om disse afprøvninger, der indeholdt en forklaring af årsagerne til, at Apotex havde besluttet at afslutte dem, ikke formelt påkrævet efter de gældende retsforskrifter. Det fremgår desuden af dataene i sagen, at sagsøgeren har fremlagt de til sikring af rigtigheden af de resultater, der er opnået i afprøvning LA-01, nødvendige oplysninger for UFS.
- 91 Det konkluderes således, at selv om sagsøgeren havde ret til at sikre sig, at UFS og Kommissionen gennemgik de oplysninger, hun havde fremsendt direkte til UFS som bidrag til den videnskabelige evaluering af deferipron og med henblik på at sikre rigtigheden af de resultater, der var opnået ved afprøvning LA-01, ophørte denne ret fra det øjeblik, hvor disse oplysninger var blevet gennemgået og taget i betragtning under evalueringsproceduren.
- 92 Sagsøgeren har således ikke længere en retlig interesse i at anfægte lovligheden af den anfægtede beslutning for så vidt angår gennemgangen af nøjagtigheden og fuldstændigheden af de videnskabelige oplysninger vedrørende deferipron.

c) Den videnskabelige evaluering, der er foretaget af UFS og bekræftet af Kommissionen

- 93 Til forskel fra Apotex, der har ansøgt om markedsføringstilladelsen, og som således er adressat for den anfægtede beslutning, kan sagsøgeren ikke inden for rammerne af et annullationssøgsmål anfægte den videnskabelige vurdering, der er foretaget af UFS og bekræftet af Kommissionen. Ganske vist var sagsøgeren særdeles velkvalificeret til at fremlægge de væsentlige og relevante oplysninger for UFS som følge af sagsøgerens status som anerkendt specialist i thalassaemia major og sagsøgerens betydelige bidrag til den forskning, der lå til grund for Apotex' ansøgning. Kommissionen var desuden forpligtet til af hensyn til folkesundheden at tage de videnskabelige data og holdninger, som sagsøgeren havde fremsendt til den, i betragtning og evaluere dem omhyggeligt. Inden for rammerne af de retsforskrifter, der finder anvendelse på markedsføringstilladelser, kan sagsøgerens rolle ikke sidestilles med ansøgeren om markedsføringstilladelse, der optræder i den administrative procedure i medfør af en ret, som disse retsforskrifter giver ham. Sagsøgerens deltagelse i evalueringsproceduren begrænser sig således alene til tilvejebringelse af relevante oplysninger vedrørende deferipron og ikke til den videnskabelige evaluering af disse data med henblik på godkendelse af markedsføringen af lægemidlet — en opgave, der udelukkende påhviler Kommissionen inden for rammerne af de procedurer, der er fastsat i forordning nr. 2309/93.
- 94 Til forskel fra andre administrative fællesskabsprocedurer, bl.a. inden for konkurrenceområdet, hvorunder tredjemand, dvs. de berørte parter eller potentielt berørte af en eventuel institutionsbeslutning, har ret til at blive hørt af institutionen, før der træffes beslutning, indfører forordning nr. 2309/93 en rent bilateral procedure. Det drejer sig nemlig om en procedure mellem ansøgeren og administrationen, hvorunder institutionen skal tage hensyn til ansøgerens interesse i at opnå en markedsføringstilladelse og offentlighedens interesse i beskyttelsen af menneskers sundhed. Sagsøgeren kan som tredjemand hverken deltage i denne procedure eller ophøje sig til UFS' og Kommissionens forhandlingspartner, når det drejer sig om evalueringen af de videnskabelige data vedrørende det pågældende lægemiddel.

95 Sagsøgeren har således ikke en retlig interesse i at anfægte lovligheden af den anfægtede beslutning under hensyn til beskyttelsen af folkesundheden for så vidt angår den videnskabelige evaluering af deferipron.

## 2. Sagsøgerens retlige interesse med hensyn til forsvaret af sit faglige omdømme

96 Sagsøgeren har ligeledes gjort gældende, at hun har en retlig interesse med hensyn til forsvaret af sit faglige omdømme, som der er blevet sået tvivl om i den anfægtede beslutning, der afviser visse af de resultater, der er opnået i afprøvning LA-01, med den begrundelse, at de har givet anledning til en tilsidesættelse af protokollen.

97 Det fremgår imidlertid af sagen, at i modsætning til det, som sagsøgeren kunne forestille sig, har hendes faglige omdømme spillet en væsentlig rolle i forbindelse med den videnskabelige evalueringsprocedure, der er afholdt af UFS, således som det er anført ovenfor (jf. bl.a. præmis 78-81). Det er således i betragtning af den rolle, som sagsøgeren har spillet i arbejdet vedrørende færdigudviklingen af lægemidlet og hendes faglige omdømme, at de bemærkninger, hun har fremsendt direkte til UFS, har medført en genåbning af evalueringsproceduren, en nedsættelse af ekspertgruppen og en ændring af beslutningsudkastet. Den blotte omstændighed, at markedsføringstilladelse efter den videnskabelige evaluering er blevet udstedt til Apotex til trods for sagsøgerens kritiske bemærkninger, indebærer på ingen måde hverken en negativ vurdering af sagsøgerens faglige omdømme eller en afvisning af hendes videnskabelige evaluering. Det bemærkes i denne forbindelse, at den beslutning, som Kommissionen skulle træffe, ikke krævede, at Kommissionen traf afgørelse om, hvorvidt de to modstridende indstillinger, der var fremsat af ansøgeren og sagsøgeren, var begrundede eller ej. UFS og Kommissionen skulle foretage en gennemgang bestående i at afbalancere dels ansøgerens interesse i at markedsføre lægemidlet og de fordele, det kan medføre for dem, der er ramt af thalassaemia major, dels den potentielle risiko for

menneskers sundhed, som er påvist ved den videnskabelige evaluering under proceduren. Den omstændighed, at UFS og følgelig Kommissionen har udtalt sig til fordel for ansøgeren, og hermed til fordel for patienter, der potentielt drager fordel af lægemidlet, indebærer ikke, at de har konstateret, at de af sagsøgeren påviste risici ikke findes, eller at de betænkeligheder, sagsøgeren har givet udtryk for, er blevet tilsidesat.

- 98 Såfremt det antages, at der er sået tvivl om sagsøgerens faglige omdømme i den anfægtede beslutning, tillægger dette desuden under alle omstændigheder ikke sagsøgeren en retlig interesse i at anfægte beslutningen, da artikel 68 i forordning nr. 2309/93 ikke gør det muligt for Kommissionen at tage den slags forhold i betragtning ved markedsføringstilladelsesbeslutninger (jf. analogt Norbrook Laboratories-dommen, præmis 40 og 41).
- 99 Sagsøgeren har således ikke en retlig interesse i at forsvare sit faglige omdømme i den foreliggende sag.

### 3. Konklusion

- 100 Det fremgår af det ovenfor anførte, at sagsøgeren ikke kan påberåbe sig en retlig interesse i at beskytte folkesundheden eller i at forsvare sit faglige omdømme. Da der således ikke foreligger en retlig interesse med hensyn til den anfægtede beslutning, bør den foreliggende sag afvises.

## Sagens omkostninger

- 101 I henhold til artikel 87, stk. 2, i Rettens procesreglement pålægges det den tabende part at betale sagens omkostninger, hvis der er nedlagt påstand herom. Sagsøgeren har tabt sagen og bør derfor pålægges at bære sine egne omkostninger og betale Kommissionens og EMEA's omkostninger, herunder omkostningerne i sagen om foreløbige forholdsregler.
- 102 Ifølge procesreglementets artikel 87, stk. 4, tredje afsnit, kan Retten træffe afgørelse om, at en intervenient skal bære sine egne omkostninger. Apotex bør følgelig bære sine egne omkostninger såvel i hovedsagen som i sagen om foreløbige forholdsregler.

På grundlag af disse præmisser

udtaler og bestemmer

RET TEN (Femte Afdeling)

1) Sagen afvises.

- 2) Sagsøgeren bærer sine egne omkostninger og betaler Kommissionen for De Europæiske Fællesskabers og Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurderings omkostninger, herunder omkostningerne i sagen om foreløbige forholdsregler.
  
- 3) Intervenienten bærer sine egne omkostninger såvel i hovedsagen som i sagen om foreløbige forholdsregler.

García-Valdecasas

Lindh

Cooke

Afsagt i offentligt retsmøde i Luxembourg den 18. december 2003.

H. Jung

Justitssekretær

P. Lindh

Afdelingsformand