

ARREST VAN HET GERECHT (Vijfde kamer)

18 december 2003 \*

In zaak T-326/99,

Nancy Fern Olivieri, wonende te Toronto (Canada), vertegenwoordigd door N. Green, QC, J. Marks, barrister, en R. Stein, solicitor, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster,

tegen

Commissie van de Europese Gemeenschappen,

en

Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling,

\* Procestaal: Engels.

vertegenwoordigd door R. Wainwright en H. Støvlbæk als gemachtigden, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verweerders,

ondersteund door

Apotex Europe Ltd, gevestigd te Leeds (Verenigd Koninkrijk), vertegenwoordigd door P. Bogaert, G. Berrisch, advocaten, en G. Castle, solicitor, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

interveniente,

betreffende een verzoek tot nietigverklaring van de beschikking van de Commissie van 25 augustus 1999 inzake de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik Ferriprox-Deferiprone [C(1999) 2820] en van het herziene advies van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling van 23 juni 1999,

wijst

HET GERECHT VAN EERSTE AANLEG (Vijfde kamer),

samengesteld als volgt: R. García-Valdecasas, kamerpresident, P. Lindh en J. D. Cooke, rechters,

griffier: J. Plingers, administrateur,

gezien de stukken en na de terechtzitting op 10 april 2003,

II - 6058

het navolgende

## Arrest

### Rechtskader

#### A — *Toepasselijke bepalingen van verordening (EEG) nr. 2309/93*

1 Artikel 11 van verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (PB L 214, blz. 1) luidt:

„Onverminderd andere bepalingen van het gemeenschapsrecht wordt de in artikel 3 bedoelde vergunning geweigerd, indien na verificering van de krachtens artikel 6 ingediende gegevens en bescheiden blijkt dat de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van het geneesmiddel niet afdoende of voldoende door de aanvrager is aangetoond.

De vergunning wordt eveneens geweigerd, indien de krachtens artikel 6 door de aanvrager ingediende gegevens en bescheiden onjuist zijn [...]”

2 Artikel 6, lid 1, van deze verordening luidt:

„De aanvraag van een vergunning voor een geneesmiddel voor menselijk gebruik gaat vergezeld van de in de artikelen 4 en 4 bis van richtlijn 65/65/EEG, in de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG en in artikel 2 van richtlijn 75/319/EEG bedoelde gegevens en bescheiden.”

- 3 Volgens artikel 7, sub a, van verordening nr. 2309/93 moet het Comité voor farmaceutische specialiteiten, dat — volgens artikel 5 van deze verordening — met name is belast met de opstelling van het advies van het Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling over elk vraagstuk inzake de in deze verordening bedoelde vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik, ter voorbereiding van dit advies enerzijds nagaan of „de overeenkomstig artikel 6 ingediende gegevens en bescheiden in overeenstemming zijn met de voorschriften van de richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG en 75/319/EEG” en anderzijds of „aan de bij deze verordening gestelde voorwaarden voor de afgifte van een vergunning voor het in de handel brengen van het betreffende geneesmiddel is voldaan”.

4 Artikel 13, lid 2, van verordening nr. 2309/93 bepaalt:

„In uitzonderlijke omstandigheden en na overleg met de aanvrager kunnen aan de vergunning specifieke verplichtingen worden verbonden die jaarlijks door het Bureau opnieuw worden gezien.

Dergelijke uitzonderlijke besluiten kunnen uitsluitend worden genomen op grond van objectieve en controleerbare argumenten en alleen om één van de in deel 4, onder G, van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG vermelde redenen.”

B — *Toepasselijke bepalingen van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG*

5 De tekst van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (PB L 147, blz. 1), waarnaar verschillende bepalingen van verordening nr. 2309/93 verwijzen, is vervangen door de tekst van de bijlage bij richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991 (PB L 270, blz. 32; hierna: „bijlage bij de richtlijn”).

6 De derde alinea van de inleiding van de bijlage bij de richtlijn luidt:

„Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, ongeacht of deze voor het product positief of negatief is, dient in de aanvraag te worden vermeld. In het bijzonder dienen alle relevante details omtrent onvolledige of gestaakte farmacologisch-toxicologische of klinische proeven of onderzoeken met het geneesmiddel te worden vermeld [...]”

7 Deel 4 van deze bijlage stelt de bepalingen vast betreffende de indiening van de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel moeten worden gevoegd.

8 Dienaangaande bepaalt deel 4, derde alinea, van de bijlage bij de richtlijn, inzake de klinische documentatie:

„De beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinisch onderzoek, met inbegrip van klinisch farmacologisch onderzoek, opgezet om, gelet op de therapeutische indicaties voor

het gebruik bij de mens, de werkzaamheid en veiligheid van het product bij normaal gebruik te bepalen. De therapeutische voordelen moeten zwaarder wegen dan de mogelijke gevaren.”

- 9 Bovendien bepaalt deel 4, punt A, van deze bijlage:

„De krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, van richtlijn 65/65/EEG [of artikel 6, lid 1, van verordening nr. 2309/93, dat verwijst naar artikel 4 van richtlijn 65/65] over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het afgeven van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.”

- 10 Deel 4, punt C, van de bijlage bij de richtlijn vermeldt de gegevens en bescheiden betreffende de indiening van de resultaten van het klinisch onderzoek en stelt de daarop toepasselijke bepalingen vast. De eerste alinea van dit punt C bepaalt:

„1. De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken:

[...]

— het eindrapport, getekend door de onderzoeker, en voor multicenter-onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.”

11 Deel 4, punt G, van deze bijlage betreft de documentatie voor vergunningaanvragen in uitzonderlijke omstandigheden. Het luidt:

„Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat:

— de indicaties waarvoor het desbetreffende product is bedoeld, zo zelden voorkomen dat van de aanvrager niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt

of

— volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt

of

— het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van medische ethiek,

kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven op de volgende voorwaarden:

- a) De aanvrager voltooit een gespecificeerd onderzoekprogramma binnen een bepaalde periode, die door de bevoegde instantie wordt vastgesteld; op basis van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld.
- b) Het desbetreffende geneesmiddel mag alleen op medisch voorschrift worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis, [...] worden toegediend.
- c) In de bijsluiters en alle overige medische informatie moet de arts erop attent worden gemaakt dat er over het desbetreffende geneesmiddel tot op heden in bepaalde gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.”

## De aan het geding ten grondslag liggende feiten

### A — *Thalassaemia major en deferoxamine- en deferipronbehandeling*

- <sup>12</sup> Thalassaemia major (ook genoemd syndroom van Cooley) is een genetische aandoening die wordt gekenmerkt door ernstige bloedarmoede en die volgens ramingen 10 000 tot 20 000 personen in de Europese Unie treft. De verzorging ervan vereist veelvuldige bloedtransfusies. Deze leiden evenwel tot ijzerstapeling in de organen van de patiënt. Aangezien het lichaam het overtollige ijzer niet langs natuurlijke weg kan afvoeren, leidt dit geleidelijk toenemend ijzergehalte in het organisme tot beschadiging van in het bijzonder het hart en de lever, waardoor de levensverwachting van de patiënt daalt.



- 13 De belangrijkste farmacologische behandeling van een ijzerhypersaturatie is deferoxamine die sinds meer dan 30 jaar bestaat. Deze deferoxaminebehandeling is evenwel oncomfortabel omdat de stof wordt toegediend via een subcutaan infuus, meermaals per week en soms gedurende bijna twaalf uur per dag. Verder kan overgevoeligheid voor de stof optreden.
  
- 14 Later is een andere farmacologische behandeling ontwikkeld om een ijzerhypersaturatie tegen te gaan, namelijk deferipron, een product dat als voordeel heeft dat het oraal wordt toegediend.

*B — Onderzoek van deferipron door dokter Olivieri*

- 15 Verzoekster, dokter N. F. Olivieri, is een wereldwijd erkende specialiste in thalassaemia major en geniet een grote reputatie voor de behandeling van deze ziekte met deferipron.
  
- 16 Om de werkzaamheid en veiligheid van deferipron te onderzoeken heeft verzoekster in 1989 een testonderzoek verricht op 27 patiënten die de standaardbehandeling met deferoxamine niet wilden of konden volgen. Op basis van de resultaten van dit onderzoek was verzoekster van plan dit product in de Verenigde Staten te laten goedkeuren. Daartoe nam zij contact op met de Food and Drug Administration (Agentschap voor voedsel en geneesmiddelen in de Verenigde Staten; hierna: „FDA”) en vroeg zij hoe zij te werk moest gaan. Het FDA antwoordde dat drie klinische onderzoeken moesten worden verricht om de verschillende aspecten van deferipron te beoordelen en dat een particuliere sponsor moest worden gezocht om dit onderzoek te financieren.

- 17 Op basis van deze aanwijzingen heeft verzoekster deelgenomen aan de opstelling van de protocollen voor elk van de drie door het FDA verlangde onderzoeken, namelijk een onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van deferipron met deferoxamine (proef LA-01), een onderzoek op korte termijn ter beoordeling van de ongewenste effecten van deferipron zoals die toentertijd werden verwacht, dat wil zeggen beenmerg- en articulatiestoornissen (proef LA-02), en een onderzoek over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van deferipron, die het vervolg was op het proefonderzoek (proef LA-03). Dokter Olivieri was hoofdonderzoeker voor de proeven LA-01 en LA-03 en medevoorzitter van de stuurgroep voor proef LA-02.
- 18 Elk van deze drie klinische proeven werd gefinancierd door de vennootschap Apotex Research Inc., gevestigd te Weston (Canada), die had besloten om vanaf april 1993 deel te nemen aan de financiering van het onderzoek van dokter Olivieri betreffende deferipron.
- 19 In het kader van deze proeven kwam verzoekster tot de eerste conclusie dat deferipron bij nagenoeg de helft van de behandelde patiënten niet werkte. Zij maakte haar bezorgdheid kenbaar aan de commissie medische ethiek van het kinderziekenhuis te Toronto waar zij werkt, die haar heeft aangeraden de bevoegde organisaties van haar bezorgdheid op de hoogte te stellen. Deze commissie kwam ook tot de slotsom dat een nieuw klinisch protocol noodzakelijk was om de continue werkzaamheid van deferipron te beoordelen en heeft haar in het bijzonder aanbevolen de informatieformulieren voor de aan de proeven deelnemende patiënten te wijzigen om hen te wijzen op de onzekerheid over de werking van deferipron op lange termijn.
- 20 Op 24 mei 1996 heeft Apotex Research besloten een einde te maken aan verzoeksters deelneming aan de proeven LA-01, LA-02 en LA-03 en de proeven LA-01 en LA-03 voortijdig te staken, zoals zij kon doen volgens de protocollen voor deze klinische proeven. Volgens het rapport dat was voorbereid door het door de Canadese associatie van universiteitsprofessoren ingestelde onafhankelijke onderzoekscomité (J. Thompson, P. Baird en J. Downie, *The Olivieri Report*, James Lorimer & Company Ltd, Toronto, 2001), heeft Apotex Research

deze beslissing genomen omdat dokter Olivieri — in overeenstemming met haar beroepspllicht — op het punt stond haar patiënten te wijzen op het gevaar in verband met de geringe werkzaamheid van deferipron die zij net had ontdekt in het kader van proef LA-01. Uit het onderzoek van de klachtencommissie van het College of Physicians and Surgeons of Ontario (raad van artsen en chirurgen van Ontario) en van de deken van de faculteit geneeskunde van de universiteit van Toronto blijkt ook dat dokter Olivieri haar beroepspllicht niet had geschonden door haar patiënten daarop te wijzen.

- 21 In het kader van een later onderzoek zonder de financiële steun van Apotex Research kwam verzoekster tot de conclusie dat er naast de twijfel naar aanleiding van de proeven LA-01 en LA-03 over de werkzaamheid van deferipron aanvullend bewijs was dat deferipron toxisch was voor hart en lever en dat het gebruik ervan een aanzienlijk risico van ontwikkeling van hartaandoeningen en leverfibrose opleverde waardoor patiënten het risico lopen vroegtijdig te sterven. Zij staakte dus onmiddellijk de proeven van het product op mensen. Deze bevindingen werden uiteengezet in een artikel dat op 13 augustus 1998 in de *New England Journal of Medicine* werd gepubliceerd (Olivieri en anderen, „Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major” *New England Journal of Medicine*, vol. 339, nr. 7, blz. 417-423).

*C — Communautaire procedure voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van deferipron*

- 22 Op 6 februari 1998 diende Apotex Europe Ltd (hierna: „Apotex”) bij het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (hierna: „Bureau”) krachtens artikel 4, lid 1, van verordening nr. 2309/93 een aanvraag in voor een vergunning voor het in de handel brengen (hierna: „VHB”) van het geneesmiddel „Ferriprox” met het werkzame bestanddeel deferipron. Voor dit geneesmiddel is de gecentraliseerde vergunningsprocedure van verordening nr. 2309/93 gevolgd.

- 23 De drie rapporten betreffende de proeven LA-01, LA-02 en LA-03 zijn met de aanvraag van de VHB door Apotex overgelegd zonder evenwel door verzoekster te zijn getekend.
- 24 Tijdens de beoordelingsprocedure heeft Apotex schriftelijke en mondelinge toelichtingen verstrekt. Op 27 januari 1999 bracht het Comité voor farmaceutische specialiteiten (hierna: „CFS”), dat krachtens artikel 5 van verordening nr. 2309/93 is belast met de opstelling van het advies van het Bureau, gelet op de in artikel 13, lid 2, van verordening nr. 2309/93 en punt G van deel 4 van de bijlage bij de richtlijn bedoelde „uitzonderlijke omstandigheden”, een gunstig advies uit voor de afgifte van de VHB voor het geneesmiddel (hierna: „oorspronkelijk advies”).
- 25 Dit advies ging vergezeld van een beoordelingsrapport van 27 januari 1999 (hierna: „eerste beoordelingsrapport”), dat door het CFS is voorbereid ter toelichting van de verschillende in het kader van de beoordelingsprocedure in aanmerking genomen gegevens.
- 26 Aangezien Apotex niet is opgekomen tegen het oorspronkelijke advies van het CFS, werd dit advies als definitief beschouwd en op 4 maart 1999 overeenkomstig artikel 9, lid 2, van verordening nr. 2309/93 door het Bureau aan de Commissie toegezonden. Deze informatie is in april 1999 openbaar gemaakt. De Commissie heeft de procedure van de artikelen 10 en 73 van verordening nr. 2309/93 ingeleid en het Permanent comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik heeft op 9 mei 1999 met eenparigheid van stemmen een gunstig advies uitgebracht over de door de Commissie ingediende ontwerpbeschikking.
- 27 Na te hebben vernomen dat het CFS op 27 januari 1999 op de aanvraag van de VHB voor deferipron een gunstig advies had uitgebracht, heeft verzoekster, bijgestaan door haar raadslieden, verschillende brieven aan het Bureau en aan de leden van het CFS gestuurd om hun haar opmerkingen over de geringe werkzaamheid en de risico's voor hart en lever van dit product mee te delen. In het bijzonder werden in verzoeksters brief van 28 april 1999 aan het Bureau en de

leden van het CFS de wetenschappelijke redenen uiteengezet waarom volgens haar door de vergunning voor deferipron het risico van een vroegtijdige dood van met dit product behandelde patiënten zou toenemen, in het bijzonder als gevolg van een verergering van leverfibrose en de ontwikkeling van hartaandoeningen. Ook verstrekke de brief van verzoeksters raadsman van 16 mei 1999 aan professor Garattini, lid van het CFS, nadere inlichtingen over de toxiciteit van deferipron voor hart en lever. In het kader van deze correspondentie, die vergezeld ging van verschillende documenten betreffende de wetenschappelijke beoordeling van deferipron die niet door Apotex waren overgelegd in het kader van de oorspronkelijke beoordelingsprocedure, heeft verzoekster ook haar versie van de feiten over haar meningsverschil met Apotex inzake met name de verrichting en de voortijdige staking van proef LA-01 waarvan zij de hoofdonderzoeker was, kunnen geven.

28 Naar aanleiding van deze opmerkingen heeft de voorzitter van het CFS bij brief van 20 mei 1999 de Commissie meegedeeld dat hij nieuwe, mogelijk belangrijke inlichtingen had ontvangen over de veiligheid van deferipron, vooral in verband met het „risico van verergering van leverfibrose na zelfs een korte periode”. Voorts, aldus de brief, zouden deze inlichtingen snel worden geanalyseerd tegen de achtergrond van de eerdere gegevens, om na te gaan of het baten/risico-profiel daardoor werd gewijzigd. De Commissie werd verzocht mee te delen volgens welke procedure met de eventuele resultaten van deze analyse rekening kon worden gehouden. Daarnaast nodigde het CFS Apotex bij brief van dezelfde dag uit om de vergunningsaanvraag met alle beschikbare aanvullende informatie aan te vullen of te bevestigen dat alle thans beschikbare gegevens over het risico van leverfibrose aan het Bureau waren verstrekt.

29 Bij brieven van 26 mei en 1 juni 1999 heeft Apotex opmerkingen over de door verzoekster aan het CFS meegedeelde documenten ingediend, heeft zij drie documenten doen toekomen die waren voorgelegd aan de Negende internationale conferentie over Orale ijzerchelatietherapie te Hamburg van 25 tot en met 28 maart 1999 (namelijk „Sequential Liver Fibrosis Grading During Deferiprone Treatment in Patients with Thalassemia Major” van Galanello en anderen, „The Assessment of Liver Fibrosis in Thalassemia Major during Chelation Therapy” van Piga en anderen en „Liver Iron Overload in Adult Thalassemia Major

Patients under Regular Chelation Therapy with Desferrioxamine” van Cappellini en anderen), alsook andere aanvullende documenten, en heeft zij gepreciseerd dat zij het CFS alle relevante inlichtingen had verstrekt.

- 30 Bij brief van 15 juni 1999 heeft de Commissie het CFS meegedeeld dat de procedure voor de VHB was geschorst in afwachting van aanvullende wetenschappelijke opheldering over de door verzoekster aan het CFS verstrekte inlichtingen, die de veiligheid van het geneesmiddel in twijfel leken te trekken en aanvullend onderzoek noodzakelijk maakten. In het bijzonder, aldus deze brief, „zou het onredelijk en in strijd met de doelstellingen van verordening (EEG) nr. 2309/93 zijn, in dergelijke omstandigheden een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen zonder aanvullende wetenschappelijke opheldering”.
- 31 Op 21 juni 1999 kwam op verzoek van het CFS een ad-hocwerkgroep van deskundigen (hierna: „deskundigengroep”) bijeen om de nieuwe door dokter Olivieri en Apotex gegeven informatie over de veiligheid van het product te bespreken.
- 32 In de op 23 juni 1999 opgestelde notulen van deze vergadering (hierna: „conclusies van de deskundigengroep”) kwam de deskundigengroep tot de conclusie dat de nieuwe gegevens niet overtuigend waren met betrekking tot het verband tussen deferipron en leverfibrose. Op basis daarvan was de deskundigengroep van mening dat het gunstige advies om een VHB in uitzonderlijke omstandigheden te verlenen niet behoefde te worden herzien. De groep stelde dus voor, de beperkte indicatie te handhaven, de behandelende artsen erop te wijzen dat er geen definitieve conclusies waren over het verband tussen leverfibrose en deferipron, en de controle van een bijzondere subpopulatie met hepatitis C aan te bevelen, Apotex te verzoeken schriftelijk te bevestigen dat zij de verkoopcijfers in elke lidstaat zou meedelen om te garanderen dat deferipron niet buiten de goedgekeurde indicatie werd voorgeschreven, en van Apotex en andere bronnen uitgebreidere inlichtingen te verkrijgen zodra deze inlichtingen beschikbaar werden.

- 33 Bij brief van 23 juni 1999 heeft Apotex aanvaard aanvullende verbintenissen aan te gaan, in het bijzonder betreffende de verstrekking van de verkoopcijfers van Ferriprox in elke lidstaat.
- 34 Gelet op de aanbevelingen van de deskundigengroep sprak het CFS zich uit voor handhaving van het gunstig advies voor de afgifte van de VHB voor Ferriprox wegens „uitzonderlijke omstandigheden”; het stelde evenwel voor het ontwerp voor de samenvatting van productkenmerken en het ontwerp van de bijsluiter te herzien om meer informatie te verstrekken over het risico van leverfibrose. Op 23 juni 1999 stelde het CFS een herzien advies (hierna: „herzien advies”) vast, waarvan het Bureau de Commissie op 7 juli 1999 in kennis stelde.
- 35 Dit advies gaat vergezeld van een addendum van het ook van 23 juni 1999 daterende beoordelingsrapport (hierna: „aanvullend beoordelingsrapport”), dat door het CFS is voorbereid om de verschillende in het kader van de beoordelingsprocedure in aanmerking genomen gegevens uiteen te zetten.
- 36 Het herziene advies van het CFS is door de Commissie overgenomen in een herziene ontwerpbeschikking. Nadat het in artikel 73 van verordening nr. 2309/93 bedoelde Permanent comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik op 13 augustus 1999 een gunstig advies over dit ontwerp had uitgebracht, gaf de Commissie op 25 augustus daaraanvolgend de beschikking tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor menselijk gebruik Ferriprox (hierna: „bestreden beschikking”), die op 2 september 1999 aan Apotex is betekend. Overeenkomstig artikel 12, lid 3, van verordening nr. 2309/93 is de verlening van de VHB op 24 september 1999 bekendgemaakt in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen* van 24 september 1999 (PB C 270, blz. 2).
- 37 Het Bureau heeft op 25 augustus 1999 krachtens artikel 12, lid 4, van verordening nr. 2309/93 ook het openbaar Europees beoordelingsrapport (European Public Assessment Report of „EPAR”; hierna: „openbaar beoordelingsrapport”) bekendgemaakt om te verklaren waarom het een gunstig advies over de verlening van de VHB had uitgebracht. Dit rapport is de publieke versie

van de rapporten die het CFS voordien had opgesteld in het kader van de wetenschappelijke beoordeling van de aanvraag van de VHB, namelijk het eerste beoordelingsrapport en het aanvullende beoordelingsrapport.

### Procesverloop en conclusies van partijen

- 38 Bij op 19 november 1999 ter griffie van het Gerecht neergelegd verzoekschrift heeft verzoekster het onderhavige beroep ingesteld tot nietigverklaring van enerzijds het herziene advies en anderzijds de bestreden beschikking.
- 39 Bij een op dezelfde dag neergelegde afzonderlijke akte heeft verzoekster een verzoek om opschorting van de uitvoering van de bestreden beschikking ingediend.
- 40 Bij beschikking van 7 april 2000, Fern Olivieri/Commissie (T-326/99 R, Jurispr. blz. II-1985), heeft de president van het Gerecht het verzoek tot opschorting van de uitvoering van de bestreden beschikking (hierna: „kortgedingbeschikking”) afgewezen.
- 41 Op 8 februari 2000 heeft Apotex verzocht om toelating tot interventie ter ondersteuning van de conclusies van de Commissie en van het Bureau in de hoofdzaak. Dit verzoek tot interventie is partijen betekend, die binnen de gestelde termijn hun opmerkingen hebben ingediend. Bij beschikking van 14 maart 2000 heeft het Gerecht (Vijfde kamer) de interventie van Apotex toegelaten.
- 42 Bij op 22 maart 2000 neergelegde memorie hebben de Commissie en het Bureau overeenkomstig artikel 114, lid 1, van het Reglement voor de procesvoering van het Gerecht een exceptie van niet-ontvankelijkheid opgeworpen. Op 10 mei 2000 hebben verzoekster en Apotex hun opmerkingen over deze exceptie van niet-ontvankelijkheid ingediend. Bij beschikking van 15 juni 2000 heeft het



Gerecht (Vijfde kamer) besloten de exceptie van niet-ontvankelijkheid te voegen met de zaak ten gronde.

43 Op rapport van de rechter-rapporteur heeft het Gerecht besloten tot de mondelinge behandeling over te gaan en in het kader van maatregelen tot organisatie van de procesgang zijn partijen op 26 november 2002 uitgenodigd verschillende documenten over te leggen en/of schriftelijk een aantal vragen te beantwoorden.

44 Bij brieven van 3 februari 2003, 31 januari 2003 respectievelijk 3 februari 2003 hebben verzoekster, de Commissie en Apotex gevolg gegeven aan de verzoeken in het kader van de maatregelen tot organisatie van de procesgang van het Gerecht.

45 Partijen zijn ter terechtzitting van 10 april 2003 gehoord in hun pleidooien en hun antwoorden op de vragen van het Gerecht.

46 Verzoekster concludeert dat het het Gerecht behage:

— de beschikking van de Commissie van 25 augustus 1999 [C(1999) 2820] nietig te verklaren;

— het herziene advies van het CFS van 23 juni 1999 nietig te verklaren;

— de Commissie te verwijzen in de kosten.

47 De Commissie en het Bureau concluderen dat het het Gerecht behage:

- het beroep niet-ontvankelijk, althans ongegrond te verklaren;
- verzoekster te verwijzen in de kosten.

48 Apotex concludeert dat het het Gerecht behage:

- het beroep niet-ontvankelijk, althans ongegrond te verklaren;
- verzoekster te verwijzen in de kosten.

## **In rechte**

*A — De ontvankelijkheid van het verzoek tot nietigverklaring van het herziene advies*

### *Argumenten van partijen*

49 Verzoekster merkt op dat artikel 230 EG niet een uitputtende lijst bevat van de instellingen waarvan de handelingen vatbaar zijn voor beroep (arrest Hof van 23 april 1986, Les Verts/Parlement, 294/83, Jurispr. blz. 1339, punten 21 et 23)

en dat het Bureau een „hulporgaan met specifieke bevoegdheden van administratieve aard” is waarvan de handelingen vatbaar moeten zijn voor beroep tot nietigverklaring (arrest Hof van 11 mei 1989, Maurissen en Union syndicale/Rekenkamer, 193/87 en 194/87, Jurispr. blz. 1045, en conclusie van advocaat-generaal Darmon bij dit arrest, Jurispr. blz. 1055, punt 54). Ook moeten volgens haar de gevolgen van het advies van het CFS worden onderzocht om uit te maken of het op zijn wettigheid kan worden getoetst (arrest Hof van 31 maart 1971, Commissie/Raad, 22/70, Jurispr. blz. 263). Wat dit aangaat is het advies van het CFS haars inziens het cumulatiepunt van een bijzondere procedure (arrest Hof van 15 maart 1967, Cimentieres e.a./Commissie, 8/66—11/66, Jurispr. blz. 92) en kan de Commissie, ook al is dit advies volgens artikel 10, lid 1, van verordening nr. 2309/93 voor haar niet bindend, het CFS slechts zelden tegenspreken en volgt zij dit meestal.

- 50 Volgens de Commissie en het Bureau, ondersteund door Apotex, is het herziene advies niet een aanvechtbare handeling waartegen kan worden opgekomen op grond van artikel 230 EG, dat bepaalt dat adviezen niet vatbaar zijn voor beroep tot nietigverklaring, en het Bureau niet noemt als een van de instanties waarvan de handelingen vatbaar zijn voor beroep. Ook is het herziene advies huns inziens slechts een voorbereidende handeling van de beschikking van de Commissie over de aanvraag van een VHB, is het een etappe van het besluitvormingsproces die de Commissie niet bindt, en brengt het geen rechten of verplichtingen mee voor verzoekster, die niet rechtstreeks en individueel wordt geraakt.

### *Beoordeling door het Gerecht*

- 51 Om de ontvankelijkheid van het door verzoekster tegen het herziene advies ingediende verzoek tot nietigverklaring te beoordelen, dient te worden uitgemaakt of dit advies een voorbereidende handeling is, dat wil zeggen een

„tussenmaatregel ter voorbereiding van het definitieve besluit”, die in het kader van artikel 230 EG geen voor beroep vatbare handeling vormt (arrest Hof van 11 november 1981, IBM/Commissie, 60/81, Jurispr. blz. 2639, punt 10)

- 52 In casu bepaalt artikel 10, lid 1, eerste alinea, van verordening nr. 2309/93: „Binnen 30 dagen na ontvangst van het advies stelt de Commissie een ontwerp op van de met betrekking tot de aanvraag vast te stellen beschikking, waarbij met het gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden.” Volgens artikel 10, lid 1, derde alinea, mag de ontwerpbeschikking inhoudelijk van het advies afwijken, op voorwaarde dat de Commissie een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen daarvoor bijvoegt.
- 53 Het herziene advies vormt dus een tussenmaatregel ter voorbereiding van de beschikking inzake de VHB. Het is een voorbereidende handeling die geen definitieve standpuntbepaling van de Commissie inhoudt en dus niet vatbaar is voor beroep in de zin van voormelde rechtspraak.
- 54 Het verzoek tot nietigverklaring van het herziene advies moet dus niet-ontvankelijk worden verklaard.
- 55 Voorzover de bestreden beschikking in casu louter een bevestiging vormt van het herziene advies waarnaar zij in de vierde overweging van de considerans verwijst, moet evenwel de inhoud van dit advies evenals trouwens die van de beoordelingsrapporten waarop het is gebaseerd, als een deel van de motivering van de bestreden beschikking worden beschouwd, in het bijzonder wat de wetenschappelijke beoordeling van deferipron door het CFS en zijn rapporteurs betreft. De inhoud van het herziene advies moet dus worden onderzocht in het kader van het verzoek tot nietigverklaring van de bestreden beschikking.

B — *De ontvankelijkheid van het verzoek tot nietigverklaring van de bestreden beschikking*

*Argumenten van partijen*

- 56 Verzoekster stelt dat zij door de bestreden beschikking rechtstreeks en individueel wordt geraakt in de zin van artikel 230, vierde alinea, EG. In wezen stelt zij dat zij regelmatig betrokken was bij de administratieve procedure, omdat zij het Bureau heeft geattendeerd op het feit dat er ernstige twijfel bestaat over de wetenschappelijke beoordeling van deferipron en omdat zij de enige persoon is die de authenticiteit kan garanderen van bepaalde klinische proeven waarop de bestreden beschikking is gebaseerd en die door de aanvrager van de VHB op onjuiste wijze waren voorgesteld.
- 57 Bovendien stelt verzoekster dat haar procesbelang in de onderhavige zaak zijn grondslag vindt in het feit dat zij de volksgezondheid en de gezondheid van thalassaemiepatiënten probeert te beschermen en wegens haar deelneming aan de proeven LA-01 en LA-03 de enige persoon is die dit belang kan beschermen. Dienaangaande stelt zij dat geen van de drie rapporten over deze proeven die Apotex met de aanvraag van de VHB heeft overgelegd, door haar is getekend, hoewel dit een wezenlijke garantie voor de volksgezondheid vormt (zie kortgedingbeschikking, punten 65 en 66). Voorts merkt verzoekster op dat, anders dan het geval was met de verzoekers in de zaak Micheli e.a./Commissie (arrest van het Gerecht van 17 februari 2000, T-183/97, Jurispr. blz. II-287), wel rekening is gehouden met haar klinische capaciteiten, en haar interpretatie van de resultaten van de proeven LA-01 en LA-03 in de bestreden beschikking is gekritiseerd door middel van de daarin gestelde schendingen van het protocol, hetgeen ook haar procesbelang om haar professionele reputatie te beschermen aantoonst.
- 58 Volgens de Commissie en het Bureau, ondersteund door Apotex, is het beroep niet-ontvankelijk wegens gebrek aan procesbelang, aangezien verzoeksters professionele reputatie in de onderhavige zaak geen echt rechtsbelang kan vormen (arrest Micheli e.a./Commissie, reeds aangehaald, punt 40).

- 59 Wat de vraag betreft of verzoekster door de bestreden beschikking individueel wordt geraakt, herinneren de Commissie en het Bureau, ondersteund door Apotex, eraan dat wanneer de verzoeker zoals in casu niet de adressaat van de beschikking is, hij slechts kan stellen individueel te worden geraakt indien hij gerechtigd is deel te nemen aan de procedure tot vaststelling van deze beschikking opdat de instelling rekening houdt met zijn belangen (zie met name arrest Hof van 28 januari 1986, Cofaz e.a./Commissie, 169/84, Jurispr. blz. 391, punten 23-25). Indien de verzoeker dit recht niet heeft, weigert het Gerecht het procesbelang van de verzoeker te erkennen (beschikking Gerecht van 9 augustus 1995, Greenpeace e.a./Commissie, T-585/93, Jurispr. blz. II-2205).
- 60 In casu — aldus de Commissie en het Bureau — betreft verordening nr. 2309/93 alleen de aanvrager van de VHB, het Bureau en zijn wetenschappelijk orgaan, het CFS, alsook de Commissie en de lidstaten in de procedure, en geeft zij geen andere personen of organen het recht om aan de procedure deel te nemen. Dat verzoekster als onderzoeker heeft deelgenomen aan bepaalde klinische proeven betreffende deferipron en op eigen initiatief haar opinie over de werkzaamheid en veiligheid van dit product aan het CFS heeft meegedeeld, volstaat dus niet om haar individueel belang te karakteriseren aangezien zij niet het subjectieve recht heeft, te worden gehoord en haar belangen in aanmerking te laten nemen (beschikking Gerecht van 3 juni 1997, Merck e.a./Commissie, T-60/96, Jurispr. blz. II-849).
- 61 De Commissie en het Bureau stellen dat de bij punt C, lid 1, van deel 4 van de bijlage bij de richtlijn aan de onderzoeker opgelegde verplichting het rapport van het door hem verrichte klinische onderzoek te tekenen dan ook geen „procedurele garantie” vormt, waardoor verzoekster kan worden geïndividualiseerd in de zin van het arrest Cofaz e.a./Commissie (reeds aangehaald). Deze handtekening dient namelijk niet ervoor te zorgen dat met de belangen van de onderzoeker rekening wordt gehouden, maar dient enkel de authenticiteit van het rapport te garanderen.
- 62 Ofschoon de Commissie en het Bureau erkennen dat het CFS de door verzoekster verstrekte informatie over de veiligheid van het geneesmiddel wel degelijk als potentieel belangrijk heeft beschouwd (in het bijzonder de informatie in de brief

van het CFS aan de Commissie van 20 mei 1999), hetgeen de reden was om de deskundigengroep bijeen te roepen, merken zij op dat uit de briefwisseling met Apotex na de mededeling van deze informatie (in het bijzonder de brief van het CFS aan Apotex van 20 mei 1999 en de antwoorden van Apotex van 26 mei en 1 juni 1999) niet blijkt dat verzoekster enige procedurele garantie krachtens verordening nr. 2309/93 heeft die haar kan individualiseren wat de bestreden beschikking betreft.

63 Voorts stellen de Commissie en het Bureau, ondersteund door Apotex, in wezen dat zelfs indien er een risico voor verzoeksters reputatie zou zijn omdat de kwaliteit van haar werk in de bestreden beschikking negatief zou zijn beoordeeld, dit haar nog niet de bevoegdheid verleent om deze beschikking te betwisten, daar artikel 68 van verordening nr. 2309/93 de Commissie niet de mogelijkheid biedt om met dit soort gegevens in de beschikking inzake de VHB rekening te houden (arresten Hof van 26 januari 1984, Clin-Midy e.a., 301/82, Jurispr. blz. 251, punten 10 en 11; 7 december 1993, Pierrel e.a., C-83/92, Jurispr. blz. I-6419, punt 21, en 2 april 1998, Norbrook Laboratories, C-127/95, Jurispr. blz. I-1531, punt 108). De hypothetische risico's voor verzoeksters reputatie of professionele situatie kunnen het beroep dus niet ontvankelijk maken (arrest Micheli e.a./Commissie, reeds aangehaald).

64 Wat de vraag betreft of verzoekster door de bestreden beschikking rechtstreeks wordt geraakt, herinneren de Commissie en het Bureau eraan dat blijkens de rechtspraak een beschikking een particulier slechts rechtstreeks raakt wanneer de toepassing ervan niet afhangt van de uitoefening van een discretionaire bevoegdheid door een derde (arrest Hof van 14 januari 1988, Arposol/Raad, 55/86, Jurispr. blz. 13, punt 13). In wezen moet er een rechtstreekse band bestaan tussen de communautaire handeling en degene die deze betwist. In casu is evenwel geen bewijs geleverd dat verzoeksters werk als basis voor de aanvraag van de VHB heeft gediend of dat de bestreden beschikking een rechtstreekse invloed heeft op de beoordeling van de kwaliteit van haar werk en eventueel op de mogelijkheid voor haar om financiering voor haar onderzoek te verkrijgen. Zelfs indien dat bewijs werd geleverd, zou dit hoe dan ook niet aantonen dat verzoekster rechtstreeks wordt geraakt, daar voor verzoeksters reputatie alleen

gevolgen kunnen voortvloeien uit een interpretatie door andere leden van het wetenschappelijke milieu die met inachtneming van vele factoren de feiten persoonlijk zullen beoordelen.

- 65 Apotex merkt op dat verzoekster geen beroep tot nietigverklaring kan instellen als vertegenwoordigster van de belangen van degenen die aan thalassaemia major lijden, aangezien zij niet de vertegenwoordigster van deze patiënten of van een patiëntenvereniging is, maar een arts en zij alleen verwijst naar haar geneeskundige activiteiten in Canada zonder aan te geven hoe de goedkeuring van Ferriprox in de Gemeenschap enig gevolg voor haar patiënten kan hebben. Apotex merkt ook op dat de gezondheidskundige belangen van de patiënten door een VHB niet rechtstreeks kunnen worden geraakt, aangezien Ferriprox alleen op recept verkrijgbaar is. Apotex zou dus eerst moeten beslissen het product in de handel te brengen en elke arts zou het vervolgens aan de patiënt moeten voorschrijven.

### *Beoordeling door het Gerecht*

- 66 Om te beginnen moet worden nagegaan, of verzoekster een procesbelang heeft, aangezien bij gebreke daarvan niet hoeft te worden onderzocht, of zij door de bestreden beschikking rechtstreeks en individueel wordt geraakt in de zin van artikel 230, vierde alinea, EG (arrest Micheli e.a./Commissie, reeds aangehaald, punt 34).
- 67 Verzoekster stelt twee soorten procesbelang in het onderhavige beroep: het belang bij bescherming van de volksgezondheid en het belang bij verdediging van haar professionele reputatie.



## 1. Verzoeksters belang bij bescherming van de volksgezondheid

### a) Algemene opmerkingen

68 Om te beginnen wordt volgens artikel 152 EG (ex artikel 129, lid 1, eerste alinea, EG-Verdrag) bij de bepaling en de uitvoering van elk beleid en elk optreden van de Gemeenschap een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid verzekerd. Deze bepaling impliceert dat de gemeenschapsinstellingen moeten garanderen dat hun besluiten worden genomen met inachtneming van de beste wetenschappelijke gegevens die beschikbaar zijn, en dat die besluiten worden gebaseerd op de meest recente resultaten van internationaal onderzoek (arresten Gerecht van 11 september 2002, Pfizer Animal Health/Raad, T-13/99, Jurispr. blz. II-3305, punt 158, en Alpharma/Raad, T-70/99, Jurispr. blz. II-3495, punt 171).

69 Wat dit aangaat, moet de Commissie krachtens artikel 11 van verordening nr. 2309/93 bij de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel verifiëren of de door de aanvrager van de VHB ingediende gegevens en bescheiden juist zijn en of daaruit de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel afdoende of voldoende blijken. Volgens de derde overweging van de considerans van verordening nr. 2309/93 moeten de besluiten van de Commissie over het verlenen van een VHB voor dergelijke geneesmiddelen in het belang van de volksgezondheid worden genomen op basis van objectieve wetenschappelijke criteria, namelijk de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel, en mogen economische of andere overwegingen daarbij geen rol spelen.

70 Om de Commissie in staat te stellen deze verplichtingen na te komen, geven verordening nr. 2309/93 en de handelingen waarnaar zij verwijst, nauwkeurige voorschriften voor de indiening van de aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen, het onderzoek ervan en de daaraanvolgende besluiten. In het bijzonder bepaalt artikel 6, lid 1, van verordening nr. 2309/93: „De aanvraag van een vergunning voor een geneesmiddel voor menselijk gebruik gaat vergezeld van de in de artikelen 4 en 4 bis van richtlijn 65/65/EEG, in de bijlage bij richtlijn

75/318/EEG en in artikel 2 van richtlijn 75/319/EEG bedoelde gegevens en bescheiden.” Krachtens deze bepaling moet de aanvrager van de VHB bij zijn verzoek alle informatie over de wetenschappelijke beoordeling van het betrokken geneesmiddel vermelden, in het bijzonder de informatie over de resultaten van alle klinische proeven, ongeacht of deze voor het product positief of negatief is (zie derde alinea van de inleiding en punt A van deel 4 van de bijlage bij de richtlijn). De inachtneming van het in artikel 6, lid 1, van deze verordening bepaalde is van wezenlijk belang om de verwezenlijking van de fundamentele doelstelling van bescherming van de volksgezondheid te garanderen (verwijzingsbeschikking, punt 66; zie ook naar analogie arrest *Norbrook Laboratories*, reeds aangehaald, punten 40 en 41).

- 71 Wat meer bepaald de vraag van de ondertekening van de rapporten over de klinische proeven betreft, dient met de Commissie te worden opgemerkt dat aan de hand van het bepaalde in punt C, lid 1, van deel 4 van de bijlage bij de richtlijn — namelijk dat het eindrapport van een dergelijk onderzoek door de onderzoeker en voor multicenter-onderzoek door alle onderzoekers of door de hoofd-onderzoeker moet worden getekend — de authenticiteit van dit rapport, dat de aanvrager van de VHB aan de Commissie moet overleggen, kan worden verzekerd.
- 72 De toepassing van deze bepalingen moet in beginsel de Commissie in staat stellen de krachtens artikel 11 van verordening nr. 2309/93 op haar rustende verplichtingen na te komen, zonder in de regel inlichtingen over de wetenschappelijke beoordeling van het betrokken geneesmiddel bij andere personen dan de aanvrager van de VHB te behoeven inwinnen of controleren.
- 73 Niettemin verbiedt geen enkele bepaling van de toepasselijke gemeenschapsregeling de Commissie om vóór de afgifte van een VHB een procedure te volgen waarin andere personen dan de aanvrager van de VHB hun opmerkingen kenbaar kunnen maken om haar in staat te stellen haar verplichting na te komen om in het belang van de volksgezondheid te verifiëren of haar wel alle inlichtingen over de wetenschappelijke beoordeling van het betrokken geneesmiddel zijn verstrekt, ongeacht of deze voor het product positief of negatief zijn. Dat deze regeling geen

enkele bepaling ter zake bevat, kan de Commissie niet beletten bij een derde inlichtingen in te winnen, wanneer zulks onontbeerlijk is in het belang van de volksgezondheid.

b) Het onderzoek van de door verzoekster aan het CFS en de Commissie verstrekte informatie

- 74 Om te beginnen dient verzoeksters rol in de verschillende stadia van de procedure van de wetenschappelijke beoordeling van deferipron te worden onderzocht om te bepalen of zij in de onderhavige zaak eventueel een procesbelang heeft.
- 75 In het beginstadium, dat wil zeggen totdat verzoekster in de procedure van de wetenschappelijke beoordeling opmerkingen heeft gemaakt, is de rol van dokter Olivieri vooral dat haar onderzoek van deferipron een wezenlijk onderdeel van de informatie over de wetenschappelijke beoordeling van dit product vormt (zie punten 15-21 supra).
- 76 Na de aanvraag van de VHB was de Commissie van plan alleen op basis van de door Apotex verstrekte en door het CFS in de oorspronkelijke beoordelingsprocedure onderzochte informatie een vergunning voor het in de handel brengen van deferipron te verlenen.
- 77 Op dat tijdstip heeft verzoekster het CFS de informatie verstrekt naar aanleiding waarvan de wetenschappelijke beoordelingsprocedure is heropend (zie punten 27-30 supra).

- 78 Van belang is dat de Commissie op eigen initiatief de procedure inzake de VHB heeft geschorst en het CFS heeft verzocht de aanvullende wetenschappelijke verduidelijkingen in te winnen. Een dergelijk initiatief is gerechtvaardigd op grond van de fundamentele doelstelling van bescherming van de volksgezondheid waarvoor de Commissie zich bij haar werkzaamheden moet laten leiden. Zoals hiervoor verklaard, moet de Commissie krachtens de gemeenschapsregeling namelijk nagaan of de door de aanvrager van de VHB verstrekte gegevens en bescheiden correct zijn om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel te kunnen beoordelen en het in de handel brengen toe te staan.
- 79 In dit stadium van de beoordelingsprocedure kon verzoekster dus met een beroep op het belang van de volksgezondheid het CFS informatie verstrekken die de oorspronkelijke wetenschappelijke beoordeling in twijfel kon trekken, aangezien de inlichtingen die Apotex in de aanvraag van de VHB of tijdens de beoordelingsprocedure had verstrekt, onvolledig waren. Verzoekster kon ook haar eigen analyse van de resultaten van klinisch onderzoek LA-01 toezenden, aangezien het verslag dat de aanvrager van de VHB hiervan zonder haar instemming had gemaakt, haars inziens onjuist was.
- 80 In een situatie waarin zoals in casu door de informatie die verzoekster rechtstreeks aan het CFS heeft verstrekt, twijfel rijst aan de oorspronkelijke wetenschappelijke beoordeling van het betrokken geneesmiddel, zoals uitdrukkelijk erkend in de brief van de Commissie van 15 juni 1999, en waarin degene die verantwoordelijk is voor de authenticiteit van de eindrapporten over bepaalde klinische proeven, de juistheid betwist van de informatie die door de aanvrager van de VHB zonder haar toestemming is verstrekt, is de Commissie in het belang van de volksgezondheid gehouden deze informatie inhoudelijk te onderzoeken. Anders zou de Commissie haar verplichtingen krachtens verordening nr. 2309/93 niet meer kunnen nakomen.
- 81 De conclusie moet dus luiden dat verzoekster een wezenlijke rol heeft gespeeld bij de werkzaamheden voor de ontwikkeling van deferipron en dat de Commissie aan de hand van de door haar aan het CFS verstrekte inlichtingen in het belang

van de volksgezondheid heeft kunnen verifiëren of de gegevens en bescheiden op basis waarvan het in de handel brengen van dit geneesmiddel is toegestaan, zowel volledig als correct waren. In deze bijzondere omstandigheden zou verzoekster in voorkomend geval zijn geraakt door een tot haar gerichte beschikking van de Commissie waarbij werd geweigerd de informatie die zij in het kader van de procedure van wetenschappelijke beoordeling van deferipron had verstrekt, te onderzoeken, of door een stilzwijgende weigering ingeval de Commissie de beschikking inzake de VHB zou hebben gegeven zonder deze informatie te hebben onderzocht, en had zij de rechtmatigheid van de eerste of de tweede beschikking voor het Gerecht kunnen betwisten.

82 Na de opmerkingen van verzoekster in de procedure en de schorsing van de procedure voor de VHB door de Commissie alsook het verzoek om aanvullend onderzoek, is de oorspronkelijke wetenschappelijke beoordeling van deferipron evenwel gewijzigd en aangevuld door het CFS. Gelet op de bestreden beschikking en de daaraan ten grondslag liggende adviezen en rapporten staft geen enkele van verzoeksters argumenten in het onderhavige beroep de stelling dat de Commissie geen rekening zou hebben gehouden met de informatie die verzoekster in het kader van de beoordelingsprocedure rechtstreeks heeft verstrekt.

83 Na de wetenschappelijke beoordeling rechtvaardigt het CFS — daarin gevolgd door de Commissie — de VHB voor deferipron op grond van de volgende redenen:

- in de eerste plaats is de indicatie van deferipron strikt beperkt tot de behandeling van een ijzerstapeling bij patiënten met thalassaemia major bij wie een behandeling met deferoxamine is gecontraïndiceerd of die ernstige toxiciteit vertonen;

- in de tweede plaats is deferipron tamelijk werkzaam, in die zin dat het de uitscheiding van ijzer bevordert en bij sommige met dit product behandelde patiënten stapeling ervan kan voorkomen, zoals blijkt uit de resultaten die zijn verkregen door verwijzing naar de serumferritineconcentratie in het kader van met name de proeven LA-01, LA-02 en LA-03;
  
- in de derde plaats is, ondanks de informatie over de geringe werkzaamheid van deferipron in vergelijking met deferoxamine en het gebrek aan informatie dat op lange termijn een negatieve ijzerbalans wordt bereikt, de VHB voor deferipron verleend omdat er geen andere therapeutische oplossing ter bescherming van het leven van patiënten met die indicatie is;
  
- in de vierde plaats, om de tot aanvulling van de wetenschappelijke beoordeling van deferipron noodzakelijk geachte inlichtingen te verkrijgen, legt de VHB Apotex talrijke bijzondere verplichtingen op om aanvullende gegevens te verstrekken.

<sup>84</sup> Verzoekster heeft het CFS of zijn leden rechtstreeks verschillende inlichtingen over de gevolgen van deferipron voor het hart verstrekt, met name dat in het kader van proef LA-01 bij 32 % van de met deferipron behandelde patiënten de ijzerhypersaturatie voor het eerst is geconstateerd of verergerde. Blijkens het dossier is bij de wetenschappelijke beoordeling van deferipron met deze inlichtingen rekening gehouden. De samenvatting van productkenmerken in bijlage I bij de bestreden beschikking waarschuwt de behandelde arts namelijk dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het effect van deferipron op de hartfunctie. Opdat deze gegevens kunnen worden ingewonnen, verlangt de bestreden beschikking van Apotex, als een van de op haar rustende bijzondere verplichtingen, dan ook aanvullende vergelijkende gegevens over overleving en hartinsufficiënties alsook de in het kader van proef LA-01 verkregen gegevens

over de beoordelingen aan de hand van MRI (beeldvorming door magnetische resonantie). Opgemerkt zij dat de verplichting betreffende de in het kader van de MRI verkregen gegevens — het door verzoekster ter terechtzitting erkende — feit dient te herstellen dat zij deze gegevens niet aan het CFS had meegedeeld ofschoon zij daarover beschikte doch weigerde deze aan Apotex over te leggen.

- 85 Verzoekster heeft het CFS rechtstreeks verschillende inlichtingen verstrekt over het effect van deferipron op de lever, met name inzake het gevaar van vroegtijdige dood door de verergering van leverfibrose. Blijkens het dossier hebben het CFS en de deskundigengroep deze inlichtingen onderzocht in het kader van de aanvullende onderzoeksprocedure. De samenvatting van productkenmerken in bijlage I bij de bestreden beschikking is namelijk gewijzigd ten opzichte van het oorspronkelijke ontwerp om beter rekening te houden met het effect van deferipron op de leverfunctie en de behandelde arts met name te waarschuwen omtrent het feit dat het nog niet zeker is of deferipron leverfibrose kan verergeren en dat er bij thalassaemiepatiënten een verband bestaat tussen leverfibrose en hepatitis C. Bovendien verlangt de bestreden beschikking van Apotex aanvullende gegevens over leverfibrose bij ongeveer 30 gedurende vier jaar met deferipron behandelde patiënten.
- 86 Verzoekster heeft de in het kader van proef LA-01 verkregen resultaten over de ijzerconcentratie in de lever rechtstreeks aan het CFS meegedeeld. Blijkens het dossier zijn deze resultaten beoordeeld bij het aanvullende onderzoek van de rapporteur en de corapporteur van het CFS en door de Commissie in de bestreden beschikking aanvaard. Bovendien verlangt de bestreden beschikking van Apotex aanvullende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid na vier jaar deferipronbehandeling bij ongeveer 100 thalassaemiepatiënten. In deze omstandigheden waren het al dan niet bestaan van de door Apotex gestelde schendingen van het protocol en de verklaring in het openbare beoordelingsrapport — op basis van een constatering in het kader van de oorspronkelijk beoordeling — dat het protocol van proef LA-01 niet bevredigend is gevolgd, niet van invloed op de wetenschappelijke beoordeling van het CFS, dat in feite zijn oordeel heeft gegeven op basis van de door verzoekster verstrekte resultaten.

- 87 Voorts heeft verzoekster het CFS rechtstreeks haar twijfel meegedeeld over het risico van het op de markt brengen van deferipron, dat buiten de indicatie ervan zou kunnen worden voorgeschreven en aldus een risico voor vitale functies van patiënten zou kunnen opleveren. Blijkens het dossier is met dit risico rekening gehouden in het kader van de beoordelingsprocedure. Op basis van de conclusies van de deskundigengroep en het aanvullende beoordelingsrapport kan namelijk worden vastgesteld dat de door verzoekster in haar brief van 28 april 1999 geuite bezorgdheid over dit risico in het kader van de wetenschappelijke beoordeling is onderzocht en dat in reactie daarop controlemaatregelen zijn genomen. Zo heeft Apotex het CFS verzocht zich ertoe te verbinden de totale verkoop in elke lidstaat in het jaar na de beschikking inzake de VHB mee te delen, hetgeen Apotex bij brief van 23 juni 1999 heeft aanvaard. Dienaangaande heeft de Commissie in antwoord op de vragen in het kader van de maatregelen tot organisatie van de procesgang — door verzoekster niet weersproken — gepreciseerd dat de verkoop van Ferriprox door Apotex de behoefte van ongeveer 1 400 patiënten kon dekken op de 2 000 personen die volgens de Commissie met deferipron kunnen worden behandeld.
- 88 Uit het voorgaande blijkt dus dat de door verzoekster rechtstreeks aan het CFS verstrekte inlichtingen in de aanvullende beoordelingsprocedure in feite zijn onderzocht en in aanmerking zijn genomen: naar aanleiding van een aantal van deze inlichtingen is deze beoordeling gewijzigd, terwijl op basis van andere inlichtingen de therapeutische indicaties van deferipron reeds waren beperkt of in de bestreden beschikking Apotex als een van de bijzondere verplichtingen wordt opgelegd om deze inlichtingen te verstrekken.
- 89 Wat de door de aanvrager in de aanvraag van de VHB verstrekte gegevens betreft kan verzoekster niet stellen dat het CFS en de Commissie deze inlichtingen niet op hun juistheid en volledigheid hebben getoetst. Dit betoog is ongefundeerd, juist omdat het CFS na verzoeksters opmerkingen en het verzoek van de Commissie om de beoordelingsprocedure te heropenen bij Apotex bij brief van 20 mei 1999 heeft geverifieerd of de in de aanvraag van de VHB en in de oorspronkelijke beoordelingsprocedure verstrekte wetenschappelijke inlichtingen juist en volledig waren en het CFS en de deskundigengroep na onderzoek van de inlichtingen van Apotex — in antwoord op de brief van het CFS van 20 mei 1999 — en van verzoekster tot de conclusie zijn gekomen dat het oorspronkelijke gunstige advies



voor de afgifte van de VHB niet behoefde te worden herzien, behalve om het risico van leverfibrose te preciseren en rekening te houden met het risico dat deferipron buiten de indicatie ervan wordt voorgeschreven.

- 90 Evenmin kan verzoekster een vormverzuim stellen alleen omdat het bij de aanvraag van de VHB van Apotex overgelegde rapport van klinische proef LA-01 (of het rapport van klinische proef LA-03) niet door haar is getekend. Ofschoon namelijk het eindrapport van een klinische proef volgens de toepasselijke regeling door de onderzoekers of de hoofdonderzoeker moet worden ondertekend (zie deel 4, punt C, lid 1, van de bijlage bij de richtlijn), volgt uit deze regeling ook dat bij een onvolledige of gestaakte proef alle relevante gegevens over deze proef in het kader van de aanvraag van de VHB moeten worden verstrekt (zie inleiding van de bijlage bij de richtlijn). Aangezien de proeven LA-01 en LA-03 waren gestaakt, was verzoeksters handtekening op de rapporten van deze proeven, waarbij een toelichting was gevoegd van de redenen waarom Apotex had besloten deze te beëindigen, niet formeel vereist door de toepasselijke regeling. Blijkens de gegevens van de onderhavige zaak heeft verzoekster het CFS bovendien alle inlichtingen verstrekt die nodig waren om de authenticiteit van de in het kader van proef LA-01 verkregen resultaten te garanderen.
- 91 Ofschoon moet worden geconcludeerd dat verzoekster het recht had zich ervan vergewissen dat het CFS en de Commissie de inlichtingen onderzoeken die zij rechtstreeks aan het CFS heeft verstrekt om tot de wetenschappelijke beoordeling van deferipron bij te dragen en de authenticiteit van de in het kader van proef LA-01 verkregen resultaten te garanderen, vervalt dit recht zodra deze inlichtingen in het kader van deze beoordelingsprocedure zijn onderzocht en in aanmerking zijn genomen.
- 92 Bijgevolg heeft verzoekster geen procesbelang meer om de wettigheid van de bestreden beschikking te betwisten wat het onderzoek van de juistheid en volledigheid van de wetenschappelijke inlichtingen over deferipron betreft.

## c) De door de Commissie aanvaarde wetenschappelijke beoordeling van het CFS

- <sup>93</sup> Anders dan Apotex, de aanvrager van de VHB en dus de adressaat van de bestreden beschikking, kan verzoekster in het kader van een beroep tot nietigverklaring niet de door de Commissie aanvaarde wetenschappelijke beoordeling van het CFS betwisten. Wel was verzoekster als erkend specialiste in thalassaemia major en wegens haar belangrijke bijdrage aan het onderzoek waarop het verzoek van Apotex is gebaseerd, bijzonder gekwalificeerd om het CFS volledige en relevante inlichtingen te verstrekken. Bovendien was de Commissie in het belang van de volksgezondheid gehouden de haar door verzoekster meegedeelde wetenschappelijke gegevens en opinies in aanmerking te nemen en zorgvuldig te beoordelen. In het kader van de regeling voor de VHB kan verzoeksters rol evenwel niet worden gelijkgesteld met die van de aanvrager van de VHB die in de administratieve procedure optreedt krachtens een hem door deze regeling verleend recht. Verzoeksters deelneming in de beoordelingsprocedure is dus beperkt tot de overlegging van relevante inlichtingen betreffende deferipron en betreft niet de wetenschappelijke beoordeling van deze gegevens om het in de handel brengen van het product toe te staan, waartoe uitsluitend de Commissie in het kader van de procedures van verordening nr. 2309/93 bevoegd is.
- <sup>94</sup> Anders dan andere communautaire administratieve procedures, met name op het gebied van de mededingingsregels, waarin derden, met name de belanghebbenden of degenen die mogelijk door de eventuele beschikking van de instelling worden geraakt, er recht op hebben dat zij vóór de vaststelling van de beschikking door deze instelling worden gehoord, voert verordening nr. 2309/93 een zuiver bilaterale procedure in. Het gaat namelijk om een procedure tussen de aanvrager en de administratie, waarin deze rekening moet houden met het belang van de aanvrager bij de afgifte van een VHB en met het algemeen belang dat de volksgezondheid wordt beschermd. Verzoekster kan als derde niet aan deze procedure deelnemen of zich voor de beoordeling van de wetenschappelijke gegevens betreffende het betrokken geneesmiddel als gesprekspartner van het CFS en de Commissie opwerpen.

95 Derhalve heeft verzoekster geen procesbelang om ter bescherming van de volksgezondheid de wettigheid van de bestreden beschikking te betwisten wat de wetenschappelijke beoordeling van deferipron betreft.

## 2. Verzoeksters procesbelang bij de verdediging van haar professionele reputatie

96 Verzoekster stelt ook een procesbelang bij de verdediging van haar professionele reputatie die zou zijn geschaad door de bestreden beschikking die een aantal in het kader van proef LA-01 verkregen resultaten afwijst, omdat het protocol daarbij zou zijn geschonden.

97 Blijkens het dossier heeft verzoeksters reputatie, anders dan zij zou kunnen menen, zoals hiervoor beschreven (zie met name punten 78-81) een belangrijke rol gespeeld in het kader van de wetenschappelijke onderzoeksprocedure van het CFS. Zo hebben wegens verzoeksters rol bij de werkzaamheden voor de ontwikkeling van dit product en haar professionele reputatie de opmerkingen die zij rechtstreeks aan het CFS heeft toegestuurd, geleid tot heropening van de beoordelingsprocedure, bijeenroeping van een deskundigengroep en wijziging van de ontwerpbeschikking. Het enkele feit dat na de wetenschappelijke beoordeling de VHB aan Apotex is verleend ondanks verzoeksters kritische opmerkingen, houdt geenszins een negatieve beoordeling van haar professionele reputatie of afwijzing van haar eigen wetenschappelijke beoordeling in. Dienaangaande dient eraan te worden herinnerd dat de door de Commissie vast te stellen beschikking niet vereiste dat zij besliste of de twee tegenstrijdige voorstellen van de aanvrager en van verzoekster wel of niet gegrond waren. Het onderzoek van het CFS en de Commissie moest de belangen afwegen van enerzijds de aanvrager bij het in de handel brengen van het geneesmiddel en de baten daarvan voor degenen die aan thalassaemia major lijden, en anderzijds de in de loop van de procedure door de

wetenschappelijke beoordeling onderkende mogelijke gevaren voor de menselijke gezondheid. Dat het CFS en vervolgens de Commissie zich ten gunste van de aanvrager hebben uitgesproken en dus ten gunste van de patiënten die baat kunnen vinden bij het geneesmiddel, houdt niet in dat zij hebben vastgesteld dat de door verzoekster geïdentificeerde risico's niet bestonden, noch dat haar bedenkingen zijn genegeerd.

- 98 Zelfs indien verzoeksters professionele reputatie door de bestreden beschikking was geschaad, verkrijgt zij daardoor in geen geval een procesbelang om deze beschikking te betwisten, aangezien artikel 68 van verordening nr. 2309/93 de Commissie niet de mogelijkheid biedt met dit soort gegevens rekening te houden in een beschikking inzake een VHB (zie naar analogie arrest Norbrook Laboratories, aangehaald, punten 40 en 41).
- 99 Bijgevolg kan verzoekster geen procesbelang stellen bij de verdediging van haar beroepsreputatie in de onderhavige zaak.

### 3. Conclusie

- 100 Uit het voorgaande volgt dat verzoekster zich niet kan beroepen op een procesbelang bij de bescherming van de volksgezondheid of bij de verdediging van haar professionele reputatie. Het onderhavige beroep moet dus niet-ontvankelijk worden verklaard omdat verzoekster geen belang heeft om op te komen tegen de bestreden beschikking.

## Kosten

- 101 Volgens artikel 87, lid 2, van het Reglement voor de procesvoering wordt de in het ongelijk gestelde partij in de kosten verwezen, voorzover dit is gevorderd. Aangezien verzoekster in het ongelijk is gesteld, dient zij haar eigen kosten, die van de Commissie en het Bureau te dragen, met inbegrip van de kosten betreffende de procedure in kort geding.
- 102 Volgens artikel 87, lid 4, derde alinea van dit Reglement kan het Gerecht bepalen dat een interveniënt zijn eigen kosten zal dragen. Derhalve zal Apotex haar eigen kosten in de hoofdzaak en in de procedure in kort geding dragen.

HET GERECHT VAN EERSTE AANLEG (Vijfde kamer),

rechtdoende:

- 1) Verklaart het beroep niet-ontvankelijk.

- 2) Verwijst verzoekster in haar eigen kosten alsook in die van de Commissie en van het Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling, met inbegrip van de kosten betreffende de procedure in kort geding.
  
- 3) Verstaat dat interveniënte haar eigen kosten in zowel de hoofdzaak als in de procedure in kort geding zal dragen.

García-Valdecasas

Lindh

Cooke

Uitgesproken ter openbare terechtzitting te Luxemburg op 18 december 2003.

De griffier

De president van de Vijfde kamer

H. Jung

P. Lindh