

RETTENS DOM (Anden Udvidede Afdeling)

26. november 2002 \*

I de forenede sager T-74/00, T-76/00, T-83/00—T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00,

**Artegodan GmbH**, Lüchow (Tyskland), ved Rechtsanwalt U. Doepner, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøger i sag T-74/00,

**Bruno Farmaceutici SpA**, Rom (Italien),

**Essential Nutrition Ltd**, Brough (Det Forenede Kongerige),

**Hoechst Marion Roussel Ltd**, Denham (Det Forenede Kongerige),

**Hoechst Marion Roussel SA**, Bruxelles (Belgien),

**Marion Merell SA**, Puteaux (Frankrig),

**Marion Merell SA**, Barcelona (Spanien),

\* Processprog: tysk.

**Sanova Pharma GmbH, Wien (Østrig),**

**Temmler Pharma GmbH & Co. KG, Marburg (Tyskland),**

ved Rechtsanwälte B. Sträter og M. Ambrosius, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøgere i sag T-76/00,

**Schuck GmbH, Schwaig (Tyskland), ved Rechtsanwälte B. Sträter og M. Ambrosius, og med valgt adresse i Luxembourg,**

sagsøger i sag T-83/00,

**Laboratórios Roussel L<sup>da</sup>, Mem Martins (Portugal), ved Rechtsanwälte B. Sträter og M. Ambrosius, og med valgt adresse i Luxembourg,**

sagsøger i sagerne T-84/00 og T-85/00,

**Laboratoires Roussel Diamant SARL, Puteaux (Frankrig), ved Rechtsanwälte B. Sträter og M. Ambrosius, og med valgt adresse i Luxembourg,**

sagsøger i sag T-84/00,

**Roussel Iberica SA, Barcelona (Spanien), ved Rechtsanwälte B. Sträter og M. Ambrosius, og med valgt adresse i Luxembourg,**

sagsøger i sag T-85/00,

**Gerot Pharmazeutika GmbH**, Wien (Østrig), ved Rechtsanwalt K. Grigkar, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøger i sag T-132/00,

**Cambridge Healthcare Supplies Ltd**, Norfolk (Det Forenede Kongerige), ved barristers D. Vaughan og K. Bacon, og solicitor S. Davis, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøger i sag T-137/00,

**Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA**, Bruxelles (Belgien), ved avocats L. Defalque og X. Leurquin, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøger i sag T-141/00,

mod

**Kommissionen for De Europæiske Fællesskaber** ved H. Støvlbæk og R. Wainwright, som befuldmægtigede, bistået af avocat B. Wägenbauer, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøgt,

angående en påstand om annullation af Kommissionens beslutninger af 9. marts 2000 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for humanlægemidler, som for så vidt angår sagerne T-74/00, T-76/00 og T-141/00 indeholder »amfepramon« (K(2000) 453), for så vidt angår sagerne T-83/00—T-85/00 bl.a. indeholder »norpseudoephedrin«, »clobenzorex« og »fenproporex« (K(2000) 608), og for så vidt angår sagerne T-132/00 og T-137/00 indeholder »phentermin« (K(2000) 452),

har

DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABERS RET I FØRSTE INSTANS  
(Anden Udvidede Afdeling)

sammensat af afdelingsformanden, R.M. Moura Ramos, og dommerne V. Tiili,  
J. Pirrung, P. Mengozzi og A.W.H. Meij,  
justitssekretær: fuldmægtig D. Christensen,

på grundlag af den skriftlige forhandling og efter mundtlig forhandling den 7. og  
8. maj 2002,

afsagt følgende

**Dom**

**Relevante retsregler**

*Direktiv 65/65/EØF*

- 1 Den 26. januar 1965 vedtog Rådet direktiv 65/65/EØF om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler (EFT 1965-1966, s. 17). Dette direktiv er blevet ændret flere gange, bl.a. ved Rådets direktiv 83/570/EØF af 26. oktober 1983 (EFT L 332, s. 1) og Rådets direktiv 93/39/EØF af 14. juni 1993 (EFT L 214, s. 22)

(herefter som ændret »direktiv 65/65«). Dette direktivs artikel 3 fastslår princippet om, at intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har givet tilladelse til markedsføring i henhold til direktivet, eller der er givet tilladelse dertil i henhold til 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).

- 2 I henhold til artikel 4 i direktiv 65/65 skal den for markedsføringen ansvarlige indgive ansøgning til de kompetente myndigheder i medlemsstaten for at opnå den i artikel 3 omhandlede tilladelse (herefter »markedsføringstilladelse«). I henhold til artikel 5 skal markedsføringstilladelse nægtes, hvis det viser sig, at lægemidlet enten er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller at dets terapeutiske virkning mangler eller er utilstrækkelig godtgjort af ansøgeren, eller at lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning, eller at de bevisligheder og oplysninger, der er fremlagt til støtte for ansøgningen, ikke er i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 4. Ifølge artikel 4b i direktiv 65/65 sender den pågældende medlemsstats kompetente myndighed ved udstedelsen af den i artikel 3 omhandlede markedsføringstilladelse den for markedsføringen ansvarlige det i artikel 4, stk. 2, nr. 9, nævnte resumé af lægemidlets egenskaber, hvis indhold er fastlagt i artikel 4a, som godkendt af denne myndighed.
- 3 Artikel 10, stk. 1, i direktiv 65/65 bestemmer, at tilladelsen er gyldig i fem år og fornyes for fem år ad gangen, efter at den kompetente myndighed har gennemgået de foreliggende oplysninger om lægemiddelovervågning og andre nødvendige oplysninger til kontrol af lægemidlet.

4 Artikel 11, stk. 1, i direktiv 65/65 bestemmer følgende:

»Medlemsstaternes kompetente myndigheder suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, hvis det viser sig, enten at lægemidlet er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller at det er uden terapeutisk virkning, eller endelig at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Den terapeutiske virkning mangler, når det fastslås, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.«

5 Ifølge artikel 21 i direktiv 65/65 kan markedsføringstilladelse kun nægtes, suspenderes eller tilbagekaldes af de grunde, som er nævnt i dette direktiv.

### *Direktiv 75/318/EØF*

6 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 lægemidler (EFT L 147, s. 1), der er blevet ændret flere gange, bl.a. ved direktiv 83/570 og 93/39 (herefter, som ændret, »direktiv 75/318«), fastsætter de fælles regler for udførelsen af de forsøg, der er fastsat i artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65, og præciserer de oplysninger, der skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel i medfør af artikel 4, stk. 2, nr. 3, 4, 6 og 7.

7 Direktivets syvende og ottende betragtning lyder som følger:

»De i artikel 5 i direktiv 65/65/EØF nævnte begreber »skadelighed« og »terapeutisk virkning« kan kun vurderes i forhold til hinanden og har kun en relativ betydning, der må bedømmes under hensyntagen til, hvor langt viden­ skaben er nået, og hvad lægemidlet skal anvendes til; af dokumentationen og oplysningerne, som skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal det fremgå, hvorvidt der er en hensigtsmæssig balance mellem den terapeutiske virkning og de potentielle risici; i modsat fald skal ansøgningen afvises.

Bedømmelsen af skadelighed og terapeutisk virkning kan ændre sig som følge af nye opdagelser, og normerne og forskrifterne skal til enhver tid tilpasses fremskridtene inden for videnskaben.«

*Direktiv 75/319/EØF*

- 8 Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om farmaceutiske specialiteter (EFT L 147, s. 13), der er blevet ændret flere gange, bl.a. ved direktiv 83/570 og 93/39 (herefter, som ændret, »direktiv 75/319«), indfører i kapitel III (artikel 8-15c) en fremgangsmåde for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser (artikel 9), der er ledsaget af fællesskabsvoldgiftprocedurer.

- 9 Direktivet fastsætter udtrykkeligt en indbringelse af sagen for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurderings Udvalg for Farmaceutiske Specialiteter (herefter »CPMP«) for at få den behandlet efter den fremgangsmåde, der er reguleret i artikel 13, såfremt en medlemsstat i forbindelse med den gensidige anerkendelsesprocedure, der er indført ved artikel 9, mener, at der er grund til at formode, at godkendelse af det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare, og når medlemsstaterne ikke når til enighed inden for den fastsatte frist (direktivets artikel 10), såfremt der foreligger indbyrdes afvigende afgørelser fra medlemsstaterne om tilladelse, suspension eller tilbagekaldelse af nationale tilladelser (artikel 11), og i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet (artikel 12). Direktivet underkaster desuden udtrykkeligt enhver ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, der er udstedt i medfør af bestemmelserne i direktivets kapitel III, anvendelsen af fremgangsmåderne i artikel 13 og 14 (artikel 15 og 15a). Artikel 15c fastsætter endelig, at artikel 15 og 15a finder tilsvarende anvendelse på lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne efter en udtalelse fra CPMP, som er fremsat inden den 1. januar 1995 i henhold til artikel 4 i Rådets direktiv 87/22/EØF af 22. december 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes foranstaltninger vedrørende markedsføring af højteknologiske lægemidler, især lægemidler fremstillet ved bioteknologiske metoder (EFT L 15, s. 38). De ved artikel 12 og 15a i direktiv 75/319 indførte fremgangsmåder har en særlig interesse i den foreliggende sag.

- 10 Artikel 12 i direktiv 75/319 fastsætter følgende:

»Medlemsstaterne eller Kommissionen eller ansøgeren eller indehaveren af en tilladelse kan i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe spørgsmålet for [CPMP] for at få det behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i betingelserne for en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet, navnlig under hensyntagen til oplysninger, der er indsamlet i henhold til [lægemiddelovervågningssystemet i] kapitel Va.



Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter den for markedsføringen ansvarlige herom.

Medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.«

11 Følgende bestemmes i artikel 15a i direktiv 75/319:

»1. Finder en medlemsstat det nødvendigt at ændre betingelserne i en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, eller at suspendere eller tilbagekalde den for at beskytte folkesundheden, indbringer den straks sagen for [CPMP] for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13 og 14.

2. Uanset bestemmelserne i artikel 12 kan medlemsstaterne undtagelsesvis, når det af hensyn til folkesundheden er påkrævet, at der handles hurtigt, indtil en endelig afgørelse er vedtaget, suspendere markedsføringen og anvendelsen af det pågældende lægemiddel på deres område. De underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.«

12 Artikel 13 i direktiv 75/319 regulerer fremgangsmåden ved CPMP, der afgiver en begrundet udtalelse. Artikel 13, stk. 5, fastsætter, at Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering sender CPMP's endelige udtalelse til Kommissionen,

medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sammen med en rapport med en redegørelse for evalueringen af lægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner. Direktivets artikel 14 regulerer den fællesskabsretlige beslutningsprocedure. I henhold til artikel 14, stk. 1, første afsnit, udarbejder Kommissionen inden 30 dage efter modtagelsen af CPMP's udtalelse et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten. I henhold til artikel 14, stk. 1, tredje afsnit, »[vedføjer Kommissionen, h]vis udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med [Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurderings] udtalelse, [...] som bilag en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene«. Den endelige afgørelse træffes i henhold til forskriftsproceduren, der er reguleret i artikel 5 og 7 i Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der tillægges Kommissionen (EFT L 184, s. 23). Inden for rammerne af denne procedure bistår Kommissionen af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er nedsat i henhold til artikel 2b i direktiv 75/318.

### *Fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler*

- 13 Alle direktiver vedrørende humanmedicinske lægemidler, der regulerer den »decentrale fællesskabsprocedure«, bl.a. direktiv 65/65, 75/318 og 75/319, er blevet kodificeret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311, s. 67, herefter »kodeksen«). Selv om kodeksen ikke var trådt i kraft på tidspunktet for vedtagelsen af de anfægtede beslutninger, bør den i påkommende tilfælde tages i betragtning. Da kodeksen i en mere struktureret form gengiver bestemmelserne i direktiv 65/65 og 75/319 uden at ændre dem, indgår den systematiske analyse af bestemmelserne i kapitel III i direktiv 75/319 i kodeksens opbygning.

## Twistens faktiske omstændigheder

- 14 Sagsøgerne er indehavere af markedsføringstilladelser, der oprindeligt var udstedt af de nationale kompetente myndigheder, for lægemidler, der indeholder »amfetaminbeslægtede« anoreksika-stoffer. Disse centralstimulerende anoreksika — dvs. lægemidler, der har indvirkning på centralnervesystemet — forøger mæthedsfølelsen og er blevet benyttet i visse medlemsstater i mange år i forbindelse med behandling af adipositas (fedme).
- 15 Sagsøgerne i sagerne T-74/00, T-76/00 og T-141/00 er indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder amfepramon. Sagsøgerne i sagerne T-83/00, T-84/00 og T-85/00 har henholdsvis markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder norpseudoephedrin, clobenzorex og fenproporex. Hvad angår sagsøgerne i sagerne T-132/00 og T-137/00 er de indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder phentermin.
- 16 Kommissionen vedtog den 9. marts 2000 i medfør af artikel 15a i direktiv 75/319 tre beslutninger (herefter de »anfægtede beslutninger«) om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for humanlægemidler, som indeholder henholdsvis phentermin (beslutning K(2000) 452), amfepramon (beslutning K(2000) 453) og stofferne »clobenzorex«, »fenbutrazat«, »fenproporex«, »mazindol«, »mefenorex«, »norpseudoephedrin«, »phenmetrazin«, »phendimetrazin« eller »propylhexedrin« (beslutning K(2000) 608). I artikel 1 i hver af disse beslutninger pålægger Kommissionen medlemsstaterne at tilbagekalde »de nationale markedsføringstilladelser, der er omhandlet i første afsnit af artikel 3 i direktiv 65/65/EØF, vedrørende de lægemidler, [der indeholder det eller de undersøgte stoffer], der er anført i bilag I« til beslutningen. Kommissionen begrundet i artikel 2 i hver af de anfægtede beslutninger tilbagekaldelsen ved en henvisning til de videnskabelige konklusioner, der er vedlagt CPMP's endelige udtalelse af 31. august 1999 vedrørende dette eller disse stoffer og bilagt beslutningen (bilag II). Kommissionen pålægger i artikel 3 i hver af de anfægtede beslutninger de berørte medlemsstater at efterkomme beslutningen inden for en frist på 30 dage at regne fra meddelelsen af beslutningen.

- 17 Anoreksika-stofferne, der er omhandlet i beslutningerne, havde allerede været genstand for Kommissionens beslutning K(96) 3608 endelig udg./1 af 9. december 1996 om markedsføringstilladelse for de humanmedicinske lægemidler, som indeholder følgende stoffer: clobenzorex, norpseudoephedrin, phentermin, fenproporex, mazindol, amfepramon, phendimetrazin, phenmetrazin, mefenorex (herefter »beslutningen af 9. december 1996«), efter CPMP's udtalelse som følge af indbringelse af sagen i henhold til artikel 12 i direktiv 75/319 (jf. nedenfor, præmis 20-25). De anfægtede beslutninger er blevet vedtaget på baggrund af en revurdering af disse stoffer i medfør af direktivets artikel 15a efter anmodning fra flere medlemsstater.
- 18 Ifølge sagsøgernes svar på et skriftligt spørgsmål fra Retten var gyldighedsperioden på fem år — fastsat i artikel 10, stk. 1, i direktiv 65/65 — for markedsføringstilladelse for visse af de lægemidler, som de markedsførte, og som er omhandlet i de anfægtede beslutninger, udløbet før vedtagelsen af disse beslutninger. Under retsmødet har sagsøgerne imidlertid præciseret, at ved vedtagelsen var de nævnte tilladelser genstand for fornyelsesprocedurer hos de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater. Disse procedurer er blevet afbrudt som følge af de anfægtede beslutninger. Markedsføringstilladelse forbliver således gyldige i henhold til de nationale regler, der finder anvendelse, mens vedtagelsen af beslutninger vedrørende ansøgningerne om fornyelse afventes. Disse udtalelser er ikke blevet bestridt af Kommissionen.
- 19 Under retsmødet har sagsøgerne imidlertid tilføjet, at i mellemtiden er markedsføringstilladelse for de i den foreliggende sag omhandlede lægemidler til gennemførelse af de anfægtede beslutninger enten blevet suspenderet eller trukket tilbage af de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater. De har som svar på et spørgsmål fra Retten bekræftet, at i tilfælde af en annullation af de anfægtede beslutninger som følge af Kommissionens inkompetence ville genoptagelsen af markedsføringen af de pågældende lægemidler i påkommende tilfælde være afhængig af, at de nationale kompetente myndigheder vedtager positive beslutninger.

*Kommissionens beslutning K(96) 3608 endelig udg./1 af 9. december 1996*

- 20 Den 17. maj 1995 indbragte Forbundsrepublikken Tyskland sagen for CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319, idet den gav udtryk for sine bekymringer med hensyn til risiciene ved visse centralstimulerende anoreksika. Denne anmodning omhandlede dels »amfetaminbeslægtede« anoreksika — der var markedsført af sagsøgerne — som øger neurotransmissionen i neurotransmitterne (catecholamin) og normalt medfører en stimulerende effekt, dels serotonerge anoreksika, der virker ved at øge frigørelsen og hæmme genoptaget af serotonin, og som ikke har en stimulerende eller euforiserende effekt. Den nationale kompetente myndighed mistænkte disse lægemidler for at medføre primær pulmonal hypertension (herefter »PPH«).
- 21 CPMP indledte fremgangsmåden i artikel 13 i direktiv 75/319 med henblik på at undersøge disse to kategorier af anoreksika.
- 22 Rapportøren dr. Le Courtois analyserede i sin videnskabelige evalueringsrapport af 5. februar 1996 risk/benefit-forholdet ved anoreksika. I denne forbindelse påpegede han for det første risikoen for PPH, »oftest fatal«, og den omstændighed, at anoreksika kombineret med en diæt medfører et vægttab på 3-4 kg, og at de »ofte ordineres med et æstetisk formål til unge kvinder, der ikke er rigtigt overvægtige«. Han udledte heraf, at restriktive foranstaltninger vedrørende brugen af anoreksika var berettigede, da »risiciene ved brugen af anoreksika klart overstiger den terapeutiske fordel« i mangel af sådanne foranstaltninger. Han anførte for det andet, at »når overvægten er af et sådant omfang, at den nedsætter patientens forventede levetid, er en farmakologisk behandling nødvendig som led

i en komplet behandling, der omfatter diæt og psykoterapi. Anoreksika er i dag den eneste mulige farmakologiske behandling, og har således deres plads i behandlingen af adipositas«. Han sluttede af med at anbefale en harmonisering af bestemte oplysninger i produktresuméet vedrørende de omhandlede lægemidler.

- 23 Den 17. juli 1996 afgav CPMP tre endelige udtalelser vedrørende henholdsvis amfepramon, phentermin, og den pågældende tredje gruppe »amfetaminbeslægtede« stoffer, der bl.a. bestod af clobenzorex, fenproporex og norpseudoephedrin. Udvalget anbefalede opretholdelsen af markedsføringstilladelserne med tilføjelse af et vist antal ændringer i produktresuméerne for de lægemidler, der indeholder disse stoffer.
- 24 CPMP forklarede i udvalgets evalueringsrapport af 18. juli 1996 vedrørende alle anoreksika-stoffer i det væsentlige bl.a., at den internationale undersøgelse vedrørende PPH (herefter »IPPH«), hvorom der var udarbejdet en rapport af 7. marts 1995, havde fastslået, at der var en årsagssammenhæng mellem indtagelsen af anoreksika og forekomsten af PPH. Risikoen for PPH øges, når behandlingstiden er længere end tre måneder. CPMP præciserede, at de indberettede tilfælde viser, at »det drejer sig om hele gruppen« af anoreksika. For så vidt angår effekten af disse stoffer bemærkede CPMP, at det vægttab, der opnås efter kortvarig behandling, ligger på 2-5 kg i gennemsnit, at effekten på lang sigt ikke er blevet påvist, og at vægten hurtigt stiger igen, når den medicinske behandling ophører. Under disse omstændigheder fandt udvalget, at risk/benefit-forholdet ved anoreksika-stofferne var positivt under forudsætning af, at produktresuméerne for de omhandlede lægemidler ændredes.
- 25 Denne procedure førte til vedtagelsen af beslutningen af 9. december 1996, som udtrykkeligt havde hjemmel i artikel 14 i direktiv 75/319. I overensstemmelse med CPMP's udtalelse af 17. juli 1996 pålagde Kommissionen de berørte

medlemsstater at ændre bestemte kliniske oplysninger, der fremgik af de produktresuméer, der var godkendt i forbindelse med udstedelsen af markedsføringsstilladelserne for de omhandlede lægemidler. Kommissionen har fastsat, at følgende kliniske oplysninger skal nævnes:

#### »Indikationer

Som supplement til diætbehandling hos patienter med adipositas og BMI (body mass index) på 30 kg/m<sup>2</sup> eller derover, der ikke har responderet tilfredsstillende på et vægtreducerende program.

Bemærk: Der er kun vist korttidsvirkning på vægttab. Der findes endnu ingen signifikante data på ændringer i morbiditet eller mortalitet«.

#### »Dosering

Det anbefales, at behandlingen forestås af læger med erfaring i behandling af adipositas. [...]

Adipositas-behandlingen skal være komplet og omfatte diæt, medicinske og psykoterapeutiske metoder. [...]

Behandlingsvarighed er 4-6 uger og bør ikke være længere end 3 måneder«.

»Kontraindikationer

- pulmonal hypertension
  
- svær hypertension
  
- tidligere eller nuværende kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse
  
- tidligere eller nuværende psykiske lidelser omfattende anorexia nervosa og depression
  
- tilbøjelighed til medicinmisbrug, kendt alkoholisme
  
- børn under 12 år.

Kombinationsbehandling med andre centralstimulerende anoreksika er kontraindiceret på grund af den forøgede risiko for fatal pulmonal hypertension.«



»Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tilfælde af svær, ofte fatal pulmonal hypertension er rapporteret hos patienter, der har fået anoreksika af denne type. En epidemiologisk undersøgelse har vist, at anoreksikaindtagelse er [...] tæt forbundet med en øget risiko for denne bivirkning.

Under hensyntagen til denne sjældne, men alvorlige risiko [er] omhyggelig overensstemmelse med indikation og behandlingsvarighed [...] nødvendig. [...]«

»Bivirkninger

[...] Pulmonal hypertension [...] Indtræden eller forværring af funktionsdyspnø er sædvanligvis det første kliniske tegn og kræver seponering af behandlingen og undersøgelse på specialafdeling [...].

[Centralnervesystemet]:

— Længerevarende anvendelse af [disse stoffer] er forbundet med risiko for udvikling af tolerance, afhængighed og abstinenssymptomer.

— De mest almindelige bivirkninger, der er beskrevet, er: psykotiske reaktioner eller psykose, depression, nervøsitet, uro, ophidselse, søvnforstyrrelser og svimmelhed.

— Kramper er set.

Kardiovaskulære:

- De mest almindelige rapporterede bivirkninger er takykardi, palpitation, hypertension og prækordial smerte.
  
- Sjældne tilfælde af kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilfælde er beskrevet hos patienter behandlet med anoreksika. Især apoplexi, angina, myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og hjertestop er rapporteret.«

*Beslutning K(2000) 453 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som indeholder amfepramon, anfægtet i sagerne T-74/00, T-76/00 og T-141/00*

<sup>26</sup> Ved skrivelse af 7. november 1997 gjorde det belgiske Social-, Sundheds- og Miljøministerium CPMP opmærksom på flere tilfælde af hjerteklapforstyrrelser hos patienter, der blev behandlet med lægemidler, som indeholder fenfluramin, enten som monoterapi eller kombineret med lægemidler, der indeholder phentermin og amfepramon. Fremgangsmåden i artikel 15a i direktiv 75/319 var allerede blevet indledt den 22. oktober 1997 for så vidt angår fenfluramin og dexfenfluramin. Den belgiske regering anmodede derfor om, at en sådan procedure blev iværksat for så vidt angår amfepramon og phentermin.

27 Den 19. november 1997 indledte CPMP fremgangsmåden i artikel 13 i direktiv 75/319 for så vidt angår amfepramonmonoterapi.

28 Den 12.-14. maj 1998 blev udkastet til den første videnskabelige rapport om amfepramon (Picon/Abadie-rapporten) diskuteret i »pharmacovigilance«-arbejdsgruppen, der består af nationale eksperter inden for lægemiddelovervågningsområdet, og som har til opgave at rådgive CPMP vedrørende spørgsmål om lægemidlers sikkerhed (bivirkningsovervågning). Denne arbejdsgruppe konkluderede i gruppens rapport til CPMP, at

»[...] en årsagssammenhæng mellem hjerteklapsvigt og brugen af amfepramon ikke har kunnet påvises. Det fremgår af sammenligningen med CPMP's tidligere udtalelse, at effekten ikke er ændret. Risk/benefit-forholdet af lægemidler, der indeholder amfepramon, forbliver uændret«.

29 Picon/Abadie-rapporten af 4. juni 1998 slår fast, at

»der [...] ingen klinisk, epidemiologisk eller forsøgmæssig dokumentation [er] for en sammenhæng af nogen art mellem amfepramon og hjerteklapsvigt. [...] Amfepramons effekt i behandling af adipositas har ikke ændret sig [...]«.

30 Ved skrivelser af 27. juli 1998 opfordrede CPMP indehaverne af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder amfepramon og phentermin, til at fremkomme med deres bemærkninger navnlig til risk/benefit-forholdet for disse lægemidler i lyset af »note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control«, der er godkendt af CPMP i december 1997 og trådt i kraft i juni 1998 (retningslinjer for kliniske undersøgelser af lægemidler anvendt til vægtkontrol, herefter »CPMP's retningslinjer«).

- 31 CPMP besluttede under udvalgets møde den 17. september 1998 at gennemføre de to fremgangsmåder vedrørende henholdsvis amfepramon og phentermin hver for sig, men samtidig med den fremgangsmåde, der var indledt samme dag vedrørende bl.a. clobenzorex, fenproporex og norpseudoephedrin (jf. nedenfor, præmis 62). CPMP begrundede i udvalgets rapport af 31. august 1999 vedrørende phentermin (jf. nedenfor, præmis 55) denne beslutning med, dels at lægemidlerne kun er en af faktorerne i behandlingen af adipositas, dels at alle de pågældende stoffer har de samme farmakologiske egenskaber og de samme indikationer.
- 32 Der blev udarbejdet en ny rapport, der supplerede Picon/Abadie-rapporten i april 1999 (Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond-rapporten). Det konkluderes heri, at

»amfepramon [ikke] opfylder [...] kravene til en effektiv behandling af adipositas. Henset til risiciene for tolerance og fysiologisk afhængighed kan amfepramon kun anvendes i en periode på under tre måneder, hvilket er uforeneligt med de nuværende retningslinjer, der anbefaler en langsigtet behandling. På grund af den manglende terapeutiske effekt og de risici, der er forbundet med en langsigtet behandling (på mere end tre måneder), anses risk/benefit-forholdet for amfepramon for negativt«.

- 33 Den 12. april 1999 fremsendte professor Winkler et arbejdsdokument til medlemmerne af CPMP, hvori der henvistes til den negative bedømmelse af risk/benefit-forholdet for de pågældende stoffer i evalueringsrapporterne for amfepramon (nævnt ovenfor), for phentermin (jf. nedenfor, præmis 47 ff.) og ligeledes for clobenzorex, fenproporex og norpseudoephedrin (jf. nedenfor, præmis 61 ff.), og som sammenfatter de berørte markedsføringstilladelsesindehaveres mundtlige bemærkninger. Med hensyn særligt til effekten af disse stoffer fremgår det af dette arbejdsdokument, at i forbindelse med et første mundtligt spørgsmål var markedsføringstilladelsesindehaverne blevet opfordret til at fremlægge data, der viste, at de pågældende stoffer gør det muligt enten at opnå

et langsigtet vægttab og følgelig en terapeutisk fordel (dvs. en nedbringelse af morbiditeten eller mortaliteten eller en forbedring af livskvaliteten), eller et kortsigtet vægttab, der indebærer langsigtede fordele i et program for afhjælpning af adipositas. Professor Winkler imødegik desuden i dette dokument markedsføringstilladelsesindehavernes argument om den manglende nye udvikling vedrørende sikkerheden og effekten af de pågældende stoffer. Han henviste til udviklingen i vurderingskriterierne, idet han baserede sig på CPMP's retningslinjer og på nye nationale retningslinjer for at slå fast, at der fra da af var en »generel konsensus« om, at behandlingen af adipositas nødvendiggør et betydeligt vægttab på lang sigt (mere end et år). De lægemidler, der indeholder sådanne stoffer, er således kun effektive, hvis de kan anvendes på lang sigt, eller hvis deres anvendelse på kort sigt medfører et betydeligt og varigt vægttab. Professor Winkler anførte desuden, at markedsføringen af nye farmaceutiske stoffer, nemlig »orlistat« og »sibutramin«, der tilsyneladende er egnede til en behandling på lang sigt, bekræfter, at anoreksika-området har ændret sig i løbet af nogle år. Endelig bestrider han relevansen af to nye undersøgelser, »Trenkerundersøgelsen« vedrørende amfepramon, der er udført af professor Rottiers (1999), og en undersøgelse, der er udført af professor Caterson m.fl. for så vidt angår phentermin, der har til formål at påvise effekten på lang sigt af disse stoffer.

- 34 Den 22. april 1999 afgav CPMP en udtalelse (CPMP/969/99) vedrørende den videnskabelige evaluering af lægemidler, der indeholder amfepramon, og anbefalede en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for disse lægemidler.
- 35 Sagsøgerne gjorde administrativt indsigelse mod denne udtalelse over for CPMP i medfør af artikel 13, stk. 4, andet punktum, i direktiv 75/319.
- 36 Rapportøren og co-rapportøren i appelproceduren, professor Garattini og de Andres-Trelles, anbefalede i deres rapport af 17. august 1999 vedrørende amfepramon en tilbagetrækning fra markedet af lægemidler, der indeholder amfepramon. De anførte bl.a., at meget høje risici kan accepteres, når de

komponeres af gavnlige virkninger. Hvis den ventede fordel er kvasi ubetydelig, kan der ikke tillades et potentielt betydeligt risikoniveau.

- 37 Den 27. august 1999 foreslog sagsøgerne, at der blev foretaget supplerende kliniske forsøg for så vidt angår amfepramon.
- 38 I den endelige udtalelse af 31. august 1999 (CPMP/2163/99) afviste CPMP sagsøgernes appel, idet udvalget på grundlag af en analyse af risk/benefit-forholdet anbefalede, at markedsføringstilladelseerne for lægemidler, der indeholder amfepramon, blev kaldt tilbage.
- 39 CPMP konstaterede følgende i udvalgets videnskabelige konklusioner, der er bilagt denne udtalelse:

»For at kunne tale om en terapeutisk effekt ved behandling af adipositas, må der være en signifikant vægtreduktion på lang sigt (mindst et år). Dette fremgår af den samlede videnskabelige viden, der er opbygget gennem mange år og lagt til grund for gældende lægevidenskabelige anbefalinger. Det afspejles f.eks. i CPMP's retningslinjer, i de skotske retningslinjer (november 1996), i retningslinjerne fra Royal College of Physicians (1998) og i retningslinjerne fra American Society for Clinical Nutrition (1998).«

- 40 CPMP anførte, at ifølge de fleste foreliggende undersøgelser af amfepramon medfører dette stof anvendt i forbindelse med en lavkaloriediæt et større vægttab end placebopræparatet. Dog var stoffets middeleffekt beskedent, idet den ikke i noget tilfælde oversteg 5,1 kg, uanset behandlingens varighed. Der blev desuden ikke påvist nogen specifik effekt på kendte adipositasrisikofaktorer. Desuden stiger vægten hurtigt igen, når behandlingen ophører, og der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser, der påviser, at en begrænset korttidseffekt indebærer

en klinisk fordel i et program for afhjælpning af adipositas. Hvad angår »Trenker-undersøgelsen« vedrørende amfepramon viser den ikke effekten af en behandling med amfepramon i 12 måneder henset dels til undersøgelsens ringe omfang (29 patienter i behandlingsarmen med amfepramon), den høje frafalds-procent (25%), og uligevægten i grupperne, dels det beskedne vægttab. CPMP konkluderede følgende:

»For så vidt angår effekten kan det siges, at til trods for at adipositas i dag betragtes som en kronisk lidelse, og at kontrollen heraf burde betragtes som en langsigtet strategi, har amfepramon kun vist sig at give et beskedent kortsigtet vægttab af tvivlsom og udokumenteret relevans for sygdommens endelige forløb. Der er fortsat ingen dokumentation for dets langtidsvirkninger.«

- 41 Hvad angår sikkerheden af dette stof henviste CPMP i det væsentlige til de bivirkninger, der allerede var taget i betragtning i beslutningen af 9. december 1996.
- 42 For så vidt angår særligt risikoen for PPH henviste udvalget til, at det i udtalelsen af 17. juli 1996 (jf. ovenfor, præmis 23 og 24) havde lagt IPPH-undersøgelsen til grund for at konkludere, at risikoen for PPH gælder for hele gruppen af amfetaminbeslægtede lægemidler. Senere publicerede data viste imidlertid, at denne undersøgelse ikke var konklusiv i denne henseende. Under henvisning til, at der »[m]ed hensyn til oplysningerne fra spontane indberetninger foreligger [...] flere tilfælde af primær pulmonal hypertension i forbindelse med amfepramon«, konstaterede CPMP,

»at muligheden for en forøget risiko for [pulmonær hypertension] i sammenhæng med amfepramon ikke kan be- eller afkræftes på nuværende tidspunkt på grund af mangelen på mere formel epidemiologisk dokumentation«.

43 Endelig konkluderede udvalget efter at have anført, at der findes 25 spontane indberetninger af hjerteklappidelser i forbindelse med anvendelsen af amfepramon, oftest ved kombineret anvendelse med fenfluramin eller dexfenfluramin, at »[a]mfepramonmonoterapi [ikke] synes [...] at forøge risikoen for hjerteklappidelser, men som det ofte er tilfældet, når der ikke foreligger specielt udformede epidemiologiske undersøgelser, kan muligheden ikke helt udelukkes«.

44 Med hensyn til risk/benefit-forholdet var CPMP af den opfattelse, at »[p]å grundlag af den foreliggende dokumentation af effekten [af amfepramon] kan amfepramon ikke længere anses for at have nogen terapeutisk effekt ved behandlingen af adipositas eller (som en konsekvens heraf) for at have et positivt benefit-risk/forhold«.

45 Fire medlemmer af udvalget, professor Hildebrandt, dr. Haase, professor Odland og dr. Sjöberg, udtalte sig i en divergerende opfattelse, der var bilagt CPMP's endelige udtalelse af 31. august 1999, til fordel for en suspension i stedet for en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder amfepramon, henset til »at adipositas udgør et betydningsfuldt sundhedsproblem«. De anførte — under henvisning til dels, at der ikke var alvorlige nye bekymringer vedrørende sikkerheden siden CPMP's udtalelse af 17. juli 1996, dels at der manglede data vedrørende amfepramons langtidsvirkninger — især, at det henset til »nylige retningslinjer inden for behandling af adipositas« var nødvendigt at foretage kliniske forsøg for at indhente langsigtede data (mere end et år) vedrørende effekten og sikkerheden ved det omhandlede stof.

46 Den 9. marts 2000 vedtog Kommissionen den anfægtede beslutning K(2000) 453.



*Beslutning K(2000) 452 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som indeholder phentermin, anfægtet i sagerne T-132/00 og T-137/00*

- 47 Den 19. november 1997 indledte CPMP fremgangsmåden i artikel 13 i direktiv 75/319 for så vidt angår phenterminmonoterapi, efter at spørgsmålet var indbragt for udvalget af det belgiske Social-, Sundheds- og Miljøministerium (jf. ovenfor, præmis 26).
- 48 »Pharmacovigilance«-arbejdsgruppen konkluderede i gruppens rapport vedrørende phentermin, der blev udfærdiget på gruppens møde den 12.-14. maj 1998, hvor co-rapportøren, professor Hildebrandt, fremlagde sit udkast til den videnskabelige rapport, som ved amfepramon (jf. ovenfor, præmis 28), at udviklingen i effekten af dette stof ikke har ændret sig siden CPMP's udtalelse af 17. juli 1996.
- 49 Co-rapportøren konkluderede i sin endelige videnskabelige rapport om phentermin af 12. april 1999, at dette stof har et »ikke tilfredsstillende« risk/benefit-forhold. Hvad angår de gavnlige virkninger anførte co-rapportøren, at effekten af phentermin som behandling til afhjælpning af adipositas er blevet påvist i et lille antal undersøgelser, der omfattede et relativt lille antal patienter og ikke længere opfyldte de nuværende kriterier. Det opnåede vægttab var beskedent, og der findes ikke data vedrørende langtidsvirkningerne af phentermin, og så meget desto mindre om fastholdelsen af vægttabet. Hovedparten af grundbetingelserne i CPMP's retningslinjer er således ikke opfyldt.
- 50 Professor Winklers arbejdsdokument, nævnt ovenfor (præmis 33), blev samme dag fremsendt til CPMP's medlemmer.

- 51 CPMP anbefalede i udvalgets udtalelse af 22. april 1999 vedrørende phentermin (CPMP/968/99) en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder dette stof. Sagsøgerne appellerede administrativt denne udtalelse til CPMP.
- 52 Ved skrivelse af 13. august 1999 foreslog indehaverne af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder phentermin, ligeledes, at der blev foretaget kliniske forsøg vedrørende dette stofs langtids effekt.
- 53 Rapportøren og co-rapportøren i appelproceduren, professor Garattini og de Andres-Trelles, gik i deres rapport af 17. august 1999 vedrørende phentermin ind for en anbefaling af en tilbagekaldelse af disse markedsføringstilladelser. De bemærkede bl.a., at den bedste foreliggende dokumentation vedrørende effekten af phentermin ved en langsigtet anvendelse (men kun i 36 uger) var Munro m.fl.'s rapport fra 1968. Ifølge denne undersøgelse var vægttabet imidlertid på under 10% af udgangsvægten, vedrørte kun en lille procentdel af patienterne og havde tendens til at mindskes med behandlingsvarigheden. Desuden kan vægtstigningen, når behandlingen ophører, overstige udgangsvægten. Der findes ikke undersøgelser, der vedrører en behandling over 36 uger. De foreliggende resultater er ikke tilstrækkelig dokumentation for phentermins effekt på lang sigt.
- 54 Den 31. august 1999 afgav CPMP en endelig udtalelse vedrørende phentermin, hvori udvalget anbefalede, at markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder dette stof, blev kaldt tilbage som følge af, at det har et ugunstigt risk/benefit-forhold. Udvalget støttede sig i det væsentlige på de samme grunde som i udvalgets endelige udtalelse vedrørende amfepramon (jf. ovenfor, præmis 39-44). Disse to udtalelser har givet anledning til ensartede divergerende opfattelser (jf. ovenfor, præmis 45).
- 55 CPMP bemærkede i udvalgets videnskabelige konklusioner, der er bilagt udvalgets endelige udtalelse vedrørende phentermin, samt i udvalgets rapport

af 31. august 1999 vedrørende dette stof, i det væsentlige for det første, at ifølge de seneste retningslinjer må der være en signifikant og langvarig vægtreduktion (mindst et år) for at kunne tale om en terapeutisk effekt. For så vidt angår mere specifikt phentermin præciserede udvalget, at ifølge en række kortfristede undersøgelser »[...] kan der kun opnås et mindre vægttab [med phentermin]«. Der foreligger desuden ingen undersøgelser, som beskriver phentermins indvirkning på risikofaktorerne ved adipositas. Den nye undersøgelse, som visse indehavere af markedsføringstilladelser har påberåbt sig, giver ingen nye relevante oplysninger. Desuden stiger vægten hurtigt igen, når behandlingen ophører, og der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser, der påviser, at en begrænset korttidseffekt indebærer en klinisk fordel i et program for afhjælpning af adipositas. CPMP konkluderede således i tilsvarende vendinger som dem, der blev anvendt ved amfepramon, at phentermin mangler effekt (jf. ovenfor, præmis 40 in fine).

- 56 Hvad angår sikkerheden henviste CPMP ligeledes til bivirkningerne ved de pågældende stoffer, hvilke allerede var taget i betragtning af Kommissionen i dennes beslutning af 9. december 1996.
- 57 For så vidt angår risikoen for PPH erkendte CPMP imidlertid, at phentermin ikke var omfattet af de stoffer, der blev undersøgt i IPPH-undersøgelsen, som udvalget havde lagt til grund for dets udtalelse af 17. juli 1996, og at der »derfor manglede en formel dokumentation fra epidemiologiske undersøgelser«. Under henvisning til, at der er indberettet flere tilfælde i forbindelse med phentermin, antydede udvalget, at i mangel af dokumentation for, at der ikke er en forbindelse mellem phentermin og denne bivirkning kan »muligheden for en øget risiko for [PPH...] ikke udelukkes«.
- 58 For så vidt angår risikoen for hjerteklaplidelser anførte CPMP, at Food and Drug Administration (det amerikanske fødevarer- og lægemiddelagentur) i 1997 har bekendtgjort talrige tilfælde af hjerteklaplidelser hos patienter, der fik fenfluramin i kombinationsterapi med phentermin, og desuden fem tilfælde af hjerteklaplidelser i forbindelse med phenterminmonoterapi. I to af disse fem tilfælde var behandlingens varighed under tre måneder. I Den Europæiske Union

er der kun blevet indberettet ti tilfælde (i Belgien) til bivirkningsindberetnings-systemet vedrørende kombineret anvendelse af phentermin og andre anoreksika. CPMP udledte heraf, at »selv om der ikke foreligger tilstrækkelig dokumentation til at hævde, at phentermin øger risikoen for hjerteklaplidelser, kan disse hypoteser ikke på nuværende tidspunkt udelukkes«.

- 59 CPMP konkluderede, som ved amfepramon (jf. ovenfor, præmis 44), at phentermin har et ugunstigt risk/benefit-forhold som følge af stoffets manglende effekt.
- 60 Den 9. marts 2000 vedtog Kommissionen den anfægtede beslutning K(2000) 452.

*Beslutning K(2000) 608 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som bl.a. indeholder clobenzorex, fenproporex og norpseudoephedrin, anfægtet i sagerne T-83/00, T-84/00 og T-85/00*

- 61 I skrivelse af 31. august 1998, der fulgte indbringelsen af spørgsmålet vedrørende phentermin og amfepramon for udvalget, nævnt ovenfor (præmis 26), gjorde det østrigske Arbejds-, Sundheds- og Socialministerium opmærksom på, at clobenzorex, fenbutrazat, fenproporex, mazindol, mefenorex, norpseudoephedrin, phenmetrazin, phendimetrazin og propylhexedrin tilhører den gruppe anoreksika, der er beslægtede med amfetamin. Ministeriet tilføjede, at det var sandsynligt, at alle disse stoffer havde de samme egenskaber og de samme bivirkninger, og det anmodede CPMP om at afgive en begrundet udtalelse i medfør af artikel 15a i direktiv 75/319 for så vidt angår alle lægemidler, der indeholder disse stoffer. Ministeriet bemærkede, at den seneste udvikling vedrørende effekten af anoreksika (dvs. CPMP's beslutninger vedrørende nye anti-adipositas-lægemidler, CPMP's retningslinjer og de hjerteklapsvigt, som den belgiske regering havde gjort opmærksom på) begrundede en reevaluering af disse stoffers risk/benefit-forhold.

- 62 Den 17. september 1998 indledte CPMP fremgangsmåden i artikel 13 i direktiv 75/319 for så vidt angik de stoffer, der var omhandlet i den østrigske anmodning.
- 63 Rapportøren og co-rapportøren fremlagde deres videnskabelige evalueringsrapport vedrørende disse stoffer. Den 12. april 1999 blev professor Winklers arbejdsdokument, nævnt ovenfor (præmis 33), fremsendt til CPMP's medlemmer.
- 64 Den 22. april 1999 afgav CPMP en udtalelse vedrørende de pågældende stoffer, hvori udvalget anbefalede en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for lægemidler, der omfatter sådanne stoffer. Sagsøgerne appellerede administrativt denne udtalelse til CPMP.
- 65 Den 27. august 1999 foreslog sagsøgerne, at der blev foretaget supplerende kliniske forsøg i overensstemmelse med »CPMP's seneste retningslinjer«.
- 66 I den endelige udtalelse af 31. august 1999 (CPMP/2164/99) afviste CPMP sagsøgernes appel, idet udvalget på grundlag af en analyse af risk/benefit-forholdet anbefalede, at markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder bl.a. clobenzorex, fenproporex og norpseudoephedrin, blev kaldt tilbage. Der var en divergerende opfattelse vedrørende denne udtalelse, hvilken svarede til den, der var bilagt udtalelserne vedrørende henholdsvis amfepramon og phentermin (jf. ovenfor, præmis 45).
- 67 CPMP bemærkede i udvalgets videnskabelige konklusioner, der er bilagt denne udtalelse, i de samme vendinger som i udvalgets udtalelser vedrørende amfe-

pramon og phentermin (jf. ovenfor, præmis 39 og 55) i det væsentlige, at ifølge de seneste retningslinjer må der for at kunne tale om en terapeutisk effekt ved behandling af adipositas være en signifikant og langvarig vægtreduktion på mindst et år.

- 68 Udvalget bemærkede, at det er påvist i ganske få dobbeltblinde placeboundersøgelser, at amfetaminbeslægtede stoffer kan give et begrænset vægttab i hvert fald i kort tid. Anvendelse af højere doser medfører et mere markant vægttab, men ledsages imidlertid af signifikante bivirkninger. I løbet af nogle ugers behandling udvikles der tolerance over for midlet. Desuden stiger vægten hurtigt igen, når behandlingen ophører, og der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser, der påviser, at en begrænset korttidseffekt indebærer en klinisk fordel i et program for afhjælpning af adipositas. Som følge af de undersøgte stoffers eufomanipotentialer har der ikke kunnet gennemføres undersøgelser til påvisning af, om disse stoffer ud over tre måneder medfører et langsigtet vægttab. CPMP konkluderede, at i betragtning af den nuværende faglige viden og de »lægevidenskabelige anbefalinger« vedrørende behandling af adipositas har de undersøgte stoffer ingen terapeutisk effekt ved behandling i maksimalt tre måneder. Da en ordination for længere tid ikke kan komme på tale, er en langsigtet anvendelse af disse stoffer irrelevant.
- 69 Hvad angår sikkerheden henviste CPMP til de bivirkninger ved de pågældende stoffer, som allerede var anført i beslutningen af 9. december 1996.
- 70 For så vidt særligt angår risikoen for PPH bemærkede udvalget som ved amfepramon (jf. ovenfor, præmis 42), at ifølge senere publicerede data var

IPPH-undersøgelsen, som udvalget havde lagt til grund for dets udtalelse af 17. juli 1996, for at fastslå, at en sådan risiko fandtes, ikke konkluderende i denne henseende. For så vidt angår denne risiko anførte udvalget, at

»[p]å baggrund af data fra spontane rapporter og et manglende formelt epidemiologisk bevis konkluderede CPMP, at sandsynligheden for en øget risiko for PPH forbundet med disse aktive substanser ikke kan udelukkes«.

- 71 Endelig anførte CPMP for så vidt angår risikoen for hjerteklaplidelser, at der ikke var indberetninger om tilfælde for så vidt angår de i udtalelsen undersøgte stoffer. Udvalget konstaterede, at der på nuværende tidspunkt ikke er nogen dokumentation for en sammenhæng mellem hjerteklaplidelser og anvendelsen af disse stoffer.
- 72 CPMP konkluderede, som ved amfepramon og phentermin, at de evaluerede stoffer har et negativt risk/benefit-forhold som følge af stoffernes manglende effekt (jf. præmis 44 ovenfor).
- 73 Den 9. marts 2000 vedtog Kommissionen beslutning K(2000) 608.

## Retsforhandlinger

- 74 Sagsøgerne har ved stævninger indleveret til Rettens Justitskontor henholdsvis den 30. marts, den 3. og 6. april og den 17., 22. og 25. maj 2000 anlagt nærværende sager.

- 75 Ved særskilt processkrift indleveret til Rettens Justitskontor samme dag som stævningerne har sagsøgerne fremsat otte begæringer om udsættelse af gennemførelsen af de tre anfægtede beslutninger.
- 76 Ved kendelse af 28. juni 2000 i sagen Artegodan mod Kommissionen (sag T-74/00 R, Sml. II, s. 2583) udsatte Rettens præsident gennemførelsen af beslutning K(2000) 453 i forhold til sagsøgeren Artegodan. Denne kendelse blev ikke kærret.
- 77 Ved kendelse af 19. oktober 2000 i sagen Trenker mod Kommissionen (sag T-141/00 R, Sml. II, s. 3313) og seks andre kendelser af 31. oktober 2000 i sagerne Bruno Farmaceutici m.fl. mod Kommissionen (sag T-76/00 R, Sml. II, s. 3557), Schuck mod Kommissionen (sag T-83/00 R II, Sml. II, s. 3585), Roussel og Roussel Diamant mod Kommissionen (sag T-84/00 R, Sml. II, s. 3591), Roussel og Roussel Iberica mod Kommissionen (sag T-85/00 R, Sml. II, s. 3613), Gerot Pharmazeutika mod Kommissionen (sag T-132/00 R, Sml. II, s. 3635), Cambridge Healthcare Supplies mod Kommissionen (sag T-137/00 R, Sml. II, s. 3653) udsatte Rettens præsident ligeledes gennemførelsen af de tre anfægtede beslutninger i forhold til disse sagsøgere. Disse syv kendelser blev kærret af Kommissionen. Ved kendelse af 11. april 2001 i sagen Kommissionen mod Trenker (sag C-459/00 P(R), Sml. I, s. 2823), Kommissionen mod Cambridge Healthcare Supplies (sag C-471/00 P(R), Sml. I, s. 2865), Kommissionen mod Bruno Farmaceutici m.fl. (sag C-474/00 P(R), Sml. I, s. 2909), Kommissionen mod Schuck (sag C-476/00 P(R), Sml. I, s. 2995), Kommissionen mod Roussel og Roussel Diamant (sag C-477/00 P(R), Sml. I, s. 3037], Kommissionen mod Roussel og Roussel Iberica (sag C-478/00 P(R), Sml. I, s. 3079) og Kommissionen mod Gerot Pharmazeutika (sag C-479 P(R), Sml. I, s. 3121) annullerede Domstolens præsident Rettens kendelser og tog ikke begæringerne om foreløbige forholdsregler til følge.
- 78 I sagen Artegodan mod Kommissionen (sag T-74/00 R) anmodede Kommissionen ved begæring registreret på Rettens Justitskontor den 20. april 2000 i medfør af artikel 108 i Rettens procesreglement om, at Rettens præsidents kendelse af 28. juni 2000 blev ophævet. Ved kendelse af 5. september 2001 (Sml. II, s. 2367) afviste Rettens præsident denne begæring. Den 13. november 2001 kærede



Kommissionen denne kendelse. Ved kendelse af 14. februar 2002 annullerede Domstolen kendelsen af 5. september 2001 og ophævede kendelsen af 28. juni 2000, og afsluttede således udsættelsen af gennemførelsen af den anfægtede beslutning (K(2000) 453) i forhold til Artegodan (sag C-440/01 P(R), Sml. I, s. 1489).

- 79 Sagsøgeren i sag T-141/00 havde i stævningen anmodet om, at denne sag blev forenet med sag T-76/00. Ved kendelse af 23. juli 2001 har formanden for Rettens Anden Afdeling efter at have hørt samtlige parter med henblik på den mundtlige forhandling og domsafsigelsen truffet bestemmelse om forening af sagerne T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00.
- 80 Ved beslutning af 14. marts 2002 har Retten henvist sagerne til Anden Udvidede Afdeling i overensstemmelse med Rettens procesreglements artikel 51, stk. 1.
- 81 Ved kendelse af 25. april 2002 har formanden for Anden Udvidede Afdeling efter at have hørt samtlige parter truffet bestemmelse om forening af de ovenfor nævnte sager og sag T-147/00 med henblik på den mundtlige forhandling.
- 82 På grundlag af den refererende dommers rapport har Retten (Anden Udvidede Afdeling) indledt den mundtlige forhandling. Som led i foranstaltninger med henblik på sagens tilrettelæggelse og bevisoptagelse er parterne blevet anmodet om at besvare visse skriftlige spørgsmål fra Retten og fremlægge visse dokumenter. Parterne har efterkommet disse opfordringer.
- 83 Parterne har afgivet mundtlige indlæg og besvaret spørgsmål fra Retten i retsmødet, der fandt sted den 7. og 8. maj 2002. Under dette retsmøde er de sagkyndige, der bistod parterne, bl.a. efter anmodning fra parterne ligeledes blevet hørt.

## Parternes påstande

84 I sag T-74/00 har sagsøgeren har nedlagt følgende påstande:

- Kommissionens beslutning K(2000) 453 af 9. marts 2000 annulleres.
  
- Subsidiært annulleres denne beslutning, for så vidt som det i artikel 1, sammenholdt med bilag I, pålægges Tyskland at tilbagekalde markedsføringstilladelsen for det af sagsøgeren markedsførte lægemiddel »Tenuate Retard«, der indeholder amfepramon.
  
- Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

85 I sag T-76/00 har sagsøgerne nedlagt følgende påstande:

- Kommissionens beslutning K(2000) 453 af 9. marts 2000 annulleres.
  
- Subsidiært annulleres denne beslutning for så vidt som det i artikel 1, sammenholdt med bilag I, pålægges Belgien, Danmark, Tyskland, Det Forenede Kongerige, Frankrig, Italien, Luxembourg, Østrig og Spanien at

tilbagekalde markedsføringstilladelseerne for de af sagsøgerne markedsførte lægemidler, der indeholder amfepramon.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

86 I sag T-141/00 har sagsøgeren nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning K(2000) 453 af 9. marts 2000 annulleres.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

87 I sag T-83/00 har sagsøgeren nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning K(2000) 608 af 9. marts 2000 annulleres.

— Subsidiært annulleres denne beslutning for så vidt som det i artikel 1, sammenholdt med bilag I, pålægges Tyskland at tilbagekalde markedsføringstilladelsen for det af sagsøgeren markedsførte lægemiddel, der indeholder norpseudoephedrin.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

88 I sag T-84/00 har sagsøgerne nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning K(2000) 608 af 9. marts 2000 annulleres.

— Subsidiært annulleres denne beslutning, for så vidt som det i artikel 1, sammenholdt med bilag I, pålægges Frankrig og Portugal at tilbagekalde markedsføringstilladelseerne for de af sagsøgerne markedsførte lægemidler, der indeholder clobenzorex.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

89 I sag T-85/00 har sagsøgerne nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning K(2000) 608 af 9. marts 2000 annulleres.

— Subsidiært annulleres denne beslutning, for så vidt som det i artikel 1, sammenholdt med bilag I, pålægges Spanien og Portugal at tilbagekalde markedsføringstilladelseerne for de af sagsøgerne markedsførte lægemidler, der indeholder fenproporex.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

90 I sag T-132/00 har sagsøgeren nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning K(2000) 452 af 9. marts 2000 annulleres.

— Subsidiært annulleres denne beslutning, for så vidt som det i artikel 1, sammenholdt med bilag I, pålægges Østrig at tilbagekalde markedsførings-tilladelsen for det af sagsøgeren markedsførte lægemiddel »Adipex Retard-Kapseln«, der indeholder phentermin.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

91 I sag T-137/00 har sagsøgeren nedlagt følgende påstande:

— Kommissionens beslutning K(2000) 452 af 9. marts 2000 annulleres.

— Kommissionen tilpligtes at betale sagens omkostninger.

92 I de otte forenede sager har sagsøgte nedlagt følgende påstande:

— Frifindelse.

— Sagsøgerne tilpligtes at betale sagens omkostninger.

### Retlige bemærkninger

93 Sagsøgerne har til støtte for deres annullationspåstand gjort en række anbringender gældende, som bør henføres under følgende retsregler og grupperes som følger: for det første, at Kommissionen savner kompetence, for det andet, at artikel 11 og 21 i direktiv 65/65, artikel 15a i direktiv 75/319 og principperne om ikke-tilbagevirkende kraft, retssikkerhed og proportionalitet er tilsidesat, samt at væsentlige formkrav er tilsidesat, og at der er udøvet et åbenbart urigtigt skøn og magtmisbrug. Sagsøgerne har desuden for det tredje gjort en såkaldt ændring af formålet med de voldgiftsprocedurer, der er indledt efter Belgiens anmodning, gældende. For det fjerde har de gjort en manglende overholdelse af fristerne i artikel 13 og 14 i direktiv 75/319 gældende, for det femte en tilsidesættelse af de berørte virksomheders kontradiktionsret, for det sjette en tilsidesættelse af visse af bestemmelserne i direktiv 75/318 og for det syvende en tilsidesættelse af begrundelsespligten.

## *Anbringendet om Kommissionens manglende kompetence til at vedtage de anfægtede beslutninger*

### *1. Parternes anbringender og argumenter*

- 94 Samtlige sagsøgere har gjort gældende, at Kommissionen ikke havde kompetence til at vedtage de anfægtede beslutninger. De har anført, at markedsførings-tilladelserne for de pågældende lægemidler er helt og holdent nationale, hvorfor artikel 15a i direktiv 75/319 ikke yder et gyldigt retsgrundlag til at vedtage disse beslutninger. Denne artikel gør det nemlig kun muligt for en medlemsstat at indlede den fællesskabsretlige beslutningsprocedure i artikel 13 og 14 i direktiv 75/319 for så vidt angår de tilladelser, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i direktivets kapitel III.
- 95 Sagsøgerne har i denne forbindelse anført, at der findes tre sideløbende procedurer for markedsføringstilladelse for lægemidler i Fællesskabet: proceduren for de nationale kompetente myndigheders godkendelse, der er fastsat i artikel 3, stk. 1, i direktiv 65/65, den decentrale fællesskabsprocedure, der er indført ved kapitel III i direktiv 75/319, og endelig den centrale fællesskabsprocedure, der er indført ved forordning nr. 2309/93.
- 96 I modsætning til Kommissionens påstand gør den omstændighed, at de omhandlede nationale markedsføringstilladelser i den foreliggende sag er blevet suppleret af beslutningen af 9. december 1996 ved afslutningen af en procedure, der har hjemmel i artikel 12 i direktiv 75/319, det ikke muligt at finde, at de er blevet udstedt i henhold til bestemmelserne i direktivets kapitel III, og at de som følge heraf henhører under anvendelsesområdet for artikel 15a.

- 97 I beslutningen af 9. december 1996 har Kommissionen begrænset sig til at ændre visse af oplysningerne i produktresuméet. Selv hvis det antages, at denne beslutning delvist har harmoniseret markedsføringstilladelseerne for de omhandlede lægemidler, kan en sådan harmonisering ikke sidestilles med udstedelsen af en markedsføringstilladelse i medfør af kapitel III i direktiv 75/319.
- 98 Sagsøgerne i sagerne T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00 og T-141/00 har gjort gældende, at artikel 15a i direktiv 75/319 klart angiver, at den fællesskabsvoldgiftsprocedure, der fastsættes deri, udelukkende finder anvendelse på markedsføringstilladelser, der er udstedt efter den gensidige anerkendelsesprocedure, der er omhandlet i direktivets artikel 9. I ordningen i kapitel III i direktiv 75/319 har artikel 15a til formål at sikre, at den harmonisering, der sker ved udstedelsen af en markedsføringstilladelse efter den gensidige anerkendelsesprocedure, opretholdes, hvis en medlemsstat finder en senere ændring eller tilbagekaldelsen af denne markedsføringstilladelse nødvendig af hensyn til den offentlige sundhed. I denne ordning er markedsføringstilladelser, der ikke er udstedt efter den gensidige anerkendelsesprocedure, helt og holdent nationale og kan således under ingen omstændigheder være genstand for en fællesskabsvoldgiftsprocedure i medfør af denne artikel.
- 99 Sagsøgeren i sag T-74/00 er af den opfattelse, at artikel 15a i direktiv 75/319 angår de markedsføringstilladelser, der er udstedt efter den gensidige anerkendelsesprocedure i henhold til direktivets artikel 9, eller efter procedurerne i henholdsvis artikel 10 og 11 i direktivet. Derimod kan fremgangsmåden for konsultation af CPMP, der er indført ved direktivets artikel 12, ikke føre til en »tilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i [kapitel III]«.
- 100 Sagsøgeren i sag T-137/00 er af den opfattelse, at artikel 15 og 15a i direktiv 75/319 indfører bindende voldgiftsprocedurer for de tilfælde, hvor en markedsføringstilladelse er udstedt efter den gensidige anerkendelsesprocedure eller efter indbringelse af sagen for CPMP i medfør af direktivets artikel 10, 11 eller 12. Sagsøgeren har gjort gældende, at ved CPMP's indblanding »har udstedelsen af



markedsføringstilladelsen allerede opnået en vis grad af harmonisering«. Det er således logisk, at markedsføringstilladelsen kun kan ændres, suspenderes eller tilbagekaldes ved en ensartet beslutning inden for Fællesskabet. Medlemsstaterne forbliver derimod kompetente til at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse, der er udstedt efter en rent national procedure, selv om denne tilladelse allerede er blevet ændret efter udtalelse fra CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319. De har i denne forbindelse mulighed for at indbringe sagen for CPMP i medfør af direktivets artikel 11 og 12 med henblik på at få en rådgivende udtalelse.

- 101 Sagsøgerne har til støtte for deres respektive påstande i sagerne T-74/00 og T-137/00 gjort gældende, at artikel 12 i direktiv 75/319 ikke giver mulighed for at foretage en selv delvis harmonisering af de nationale markedsføringstilladelser. Denne artikel bemyndiger nemlig ikke Kommissionen til at vedtage en bindende beslutning. Ligesom direktivets artikel 10 og 11, begrænser artikel 12 sig til udtrykkeligt at fastsætte en konsultation af CPMP efter den fremgangsmåde, der er indført ved direktivets artikel 13. Beslutningen af 9. december 1996 er således ulovlig og kan ikke være grundlaget for Kommissionens kompetence i medfør af direktivets artikel 15a.
- 102 Samtlige sagsøgere har som svar på et spørgsmål fra Retten under retsmødet anført, at artikel 15 og 15a i direktiv 75/319 udtrykkeligt fastsætter anvendelsen af de fremgangsmåder, der er reguleret i direktivets artikel 13 og 14. I denne forbindelse er den manglende henvisning i artikel 10, 11 og 12 i direktiv 75/319 til den beslutningsprocedure, der er reguleret i artikel 14, ikke en redaktionel mangel, hvilket den fuldstændigt enslydende affattelse af de tilsvarende artikler i lægemiddelkodeksen vidner om.
- 103 Sagsøgeren i sag T-74/00 har desuden gjort gældende, at henset bl.a. til genstanden for og formålet med artikel 15a i direktiv 75/319 finder den fremgangsmåde, som bestemmelsen fastsætter, ikke »analog« anvendelse på nationale markedsføringstilladelser, der delvist er ændret i medfør af direktivets artikel 12. Inden for rammerne af den gensidige anerkendelsesprocedure, der er

fastsat i direktivets artikel 9, fremsendes alle de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 4, 4a og 4b i direktiv 65/65 — der var indsendt til den kompetente myndighed i en medlemsstat for at opnå en national markedsføringstilladelse — nemlig i medfør af artikel 9, stk. 1, i direktiv 75/319 til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvortil der er indgivet en ansøgning om gensidig anerkendelse af den oprindelige nationale tilladelse. Det er hensynet til medlemsstaternes »samstemmende bedømmelse« af denne omfattende dokumentation, der ifølge sagsøgeren begrundet voldgiftsproceduren i artikel 15a i direktiv 75/319. Der er imidlertid ikke en sådan begrundelse i tilfælde af en helt og holden national tilladelse, der er ændret i medfør af direktivets artikel 12.

104 Kommissionen har afvist denne argumentation. Det fremgår af ordlyden af artikel 15a i direktiv 75/319, der udtrykkeligt omhandler de tilladelser, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i kapitel III — der indeholder artikel 8-15b — at denne artikel ikke kun vedrører markedsføringstilladelser, der er udstedt efter den gensidige anerkendelsesprocedure, der er fastsat i direktivets artikel 9, men ligeledes dækker markedsføringstilladelser, der er harmoniseret i medfør af direktivets artikel 12.

105 En formålsfortolkning af artikel 15a i direktiv 75/319 bekræfter desuden, at en markedsføringstilladelse, der er harmoniseret i medfør af direktivets artikel 12, henhører under anvendelsesområdet for artikel 15a. Ligesom direktivets artikel 15 og 15b har artikel 15a til hensigt at udelukke, at ensidige nationale foranstaltninger sætter spørgsmålstegn ved en ensartet evaluering af visse lægemidler eller grupper af lægemidler for at sikre beskyttelsen af den offentlige sundhed og sikre det indre marked.

106 Særligt formålet med artikel 15a er til hinder for en restriktiv fortolkning, der udelukker delvise harmoniseringer fra artiklens anvendelsesområde. Kommissionen har i denne forbindelse anført, at den i punkt 7 i sin meddelelse 98/K 229/03 af 22. juli 1998 om fællesskabsprocedurer for markedsføringstilladelser for lægemidler (EFT C 229, s. 4) har præciseret, at »[p]rincippet om, at allerede

gennemført harmonisering skal opretholdes, [...] ikke [er] begrænset til produkter, som har gennemgået den gensidige anerkendelsesprocedure [...]; det [dækker] ligeledes alle andre tilfælde, hvor et resumé er blevet helt eller delvist harmoniseret gennem en af fællesskabsprocedurerne«.

- 107 I den foreliggende sag har beslutningen af 9. december 1996, der har hjemmel i artikel 12 i direktiv 75/319, på europæisk plan delvist harmoniseret de nationale markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder de stoffer, der er omhandlet i de anfægtede beslutninger, idet den pålægger medlemsstaterne at ændre produktresuméerne for disse lægemidler væsentligt. Produktresuméet, der er omhandlet i artikel 4a i direktiv 65/65, er nemlig den egentlige genstand for en markedsføringstilladelse for et lægemiddel. Særligt de kliniske oplysninger, der er indeholdt i dette resumé i medfør af direktivets artikel 4a, nr. 5, er det mest direkte middel til at sikre en beskyttelse af den offentlige sundhed i overensstemmelse med det væsentlige formål med direktiv 65/65 (første betragtning). Tilladelserne vedrørende de i den foreliggende sag omhandlede lægemidler er således blevet ændret væsentligt og »radikalt« ved beslutningen af 9. december 1996.
- 108 Kommissionen har i denne forbindelse bestridt sagsøgerens argument om, at Kommissionens beslutning af 9. december 1996 ikke har harmoniseret markedsføringstilladelserne for de omhandlede lægemidler som følge af, at artikel 12 i direktiv 75/319 ikke fastsætter anvendelsen af den beslutningsprocedure, der er reguleret i direktivets artikel 14. Kommissionen har hævdet, at direktivets artikel 13 og 14 indfører en samlet fremgangsmåde, da artikel 14, stk. 1, fastsætter, at Kommissionen udarbejder et udkast til afgørelse efter modtagelsen af CPMP's udtalelse, der fremsendes til Kommissionen i henhold til artikel 13, stk. 5.
- 109 Kommissionen har under retsmødet som svar på et spørgsmål fra Retten tilføjet, at alle bestemmelserne i kapitel III i direktiv 75/319 skal fortolkes i lyset af den målsætning, der er defineret i direktivets artikel 8, hvorefter hensigten er at gøre det lettere for medlemsstaterne at vedtage fælles afgørelser om godkendelse af lægemidler. Forfølgelsen af dette formål konkretiseres af den automatiske

anvendelse af beslutningsproceduren i direktivets artikel 14 efter konsultation af CPMP i henhold til direktivets artikel 13. Dette formål bekræftes af fjerde betragtning til direktiv 93/39, der i det væsentlige angiver, at i tilfælde af uenighed mellem medlemsstaterne i den gensidige anerkendelsesprocedure skal spørgsmålet indbringes for CPMP for at opnå en enkelt afgørelse, og af artikel 7a i direktiv 65/65, der pålægger en medlemsstat, der finder, at markedsførings-tilladelsen for et lægemiddel, der er udstedt af en anden medlemsstat, kan indebære en risiko for den offentlige sundhed, at anvende »de fremgangsmåder, der er fastsat i artikel 10 til 14 i direktiv 75/319/EØF«. Den uadskillelige karakter af fremgangsmåderne i artikel 13 og 14 — således bekræftet af artikel 7a i direktiv 65/65 og fjerde betragtning til direktiv 93/39 inden for rammerne af artikel 10 i direktiv 75/319 — er ligeledes gældende inden for rammerne af direktivets artikel 12, fordi denne artikel sigter til de »særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet«. I den foreliggende sag er beslutningen af 9. december 1996 således blevet gyldigt vedtaget.

110 Denne beslutning er under alle omstændigheder ikke blevet anfægtet af sagsøgerne i tide, og lovligheden af den kan således ikke længere bestrides. Harmoniseringen i 1996 af de nationale markedsføringstilladelser bør således opretholdes uafhængigt af spørgsmålet om fortolkningen af artikel 12 i direktiv 75/319, der er uden relevans i den foreliggende sag. Under disse omstændigheder henhører tilbagekaldelsen af disse tilladelser i alle tilfælde ifølge Kommissionens svar på Rettens spørgsmål under retsmødet under Kommissionens kompetence i medfør af direktivets artikel 15a.

111 Endelig har Kommissionen gjort gældende, at sagsøgernes påstand ville føre til en situation, hvor lægemidlerne til trods for en fællesskabsharmoniseringsbeslutning i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319 kunne fortsætte med at være godkendt i visse medlemsstater, og være genstand for en beslutning om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen i andre, hvilket ville være uforeneligt med det indre marked. Desuden tages der ved denne påstand ikke hensyn til den omstændighed, at medlemsstaterne under alle omstændigheder deltager i den fremgangsmåde, der er indført ved artikel 15a, stk. 1, i direktiv 75/319, for så vidt som de er repræsenteret i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler.

### *Rettens bemærkninger*

- 112 Det skal indledningsvist fastslås, hvilken juridisk ordning der finder anvendelse på markedsføringstilladelseerne for de lægemidler, der er omhandlet i de anfægtede beslutninger, under hensyn til principperne for overgangsordninger, og dernæst bør den juridiske rækkevidde af striden om indvirkningen af beslutningen af 9. december 1996 afgøres, før de relevante bestemmelser i kapitel III i direktiv 75/319 analyseres for at afgøre, om tilbagekaldelsen af de omhandlede tilladelser henhørte under Kommissionens kompetence.

Den juridiske ordning for markedsføringstilladelseerne, der er omhandlet i de anfægtede beslutninger under hensyn til principperne om overgangsordninger

- 113 Det er ubestridt mellem parterne, at markedsføringstilladelseerne for de lægemidler, der er omhandlet i de anfægtede beslutninger, er blevet udstedt, og i påkommende tilfælde fornyet, efter de nationale procedurer, der finder anvendelse i de forskellige berørte medlemsstater, og ikke efter den gensidige anerkendelsesprocedure, der er ledsaget af fællesskabsvoldgiftprocedurer, der er fastsat i kapitel III i direktiv 75/319.

- 114 Når der ses bort fra beslutningen af 9. december 1996, havde disse tilladelser således en helt og holden national karakter. Bortset fra denne beslutning henhørte suspension, ændring eller tilbagekaldelse af tilladelseerne således på tidspunktet for vedtagelsen af de anfægtede beslutninger under de berørte medlemsstaters enekompetence, der principielt har karakter af residualkompetence efter indførelsen af den gensidige anerkendelsesprocedure i direktiv 93/39.

- 115 Det bemærkes nemlig, at siden den 1. januar 1998 har der kun eksisteret to sideløbende uafhængige og adskilte procedurer i Fællesskabet for godkendelse og overvågning af lægemidler: dels den centrale fællesskabsprocedure, der er indført

ved forordning nr. 2309/93 og har fundet anvendelse siden den 1. januar 1995, dels den »decentraliserede EF-godkendelsesprocedure« efter den formulering, der er anvendt i syvende betragtning til forordning nr. 2309/93. Denne sidste procedure, der ligeledes har fundet anvendelse siden den 1. januar 1995, blev indført ved kapitel III i direktiv 75/319 i form af en procedure for gensidig anerkendelse af den oprindeligt nationale markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel — udstedt af referencemedlemsstaten efter fælles kriterier for kvalitet, sikkerhed og effekt, der var angivet i direktiv 65/65 — ledsaget af fællesskabsvoldgiftprocedurer, der finder anvendelse i tilfælde af, at den gensidige anerkendelsesprocedure slår fejl, og for så vidt angår forvaltningen af de markedsføringstilladelser, der henhører under denne ordning.

116 I denne forbindelse gør artikel 9 i direktiv 75/319 samt artikel 7 og 7a i direktiv 65/65 det muligt, da de afgrænser anvendelsesområdet for den gensidige anerkendelsesprocedure, modsætningsvist at fastlægge det område, der principielt er blevet tilovers af medlemsstaternes enekompetence. Denne enekompetence begrænser sig fra den 1. januar 1995 dels til udstedelsen og forvaltningen af markedsføringstilladelser for lægemidler, der udelukkende markedsføres i en eneste medlemsstat, dels til forvaltning af rent nationale tilladelser, der er tildelt før denne dato eller i løbet af overgangsperioden fra den 1. januar 1995 til den 31. december 1997. De relevante bestemmelser i kapitel III i direktiv 75/319 fastsætter nemlig udtrykkeligt anvendelsen af en fællesskabsprocedure alene til forvaltning af de tilladelser, der er udstedt efter bestemmelserne i dette kapitel. Det fremgår desuden af artikel 4 i direktiv 93/39, i forbindelse med artikel 7a i direktiv 65/65, at under overgangsperioden havde medlemsstaterne kompetence til at udstede markedsføringstilladelser for lægemidler, der allerede var markedsført i en eller flere andre medlemsstater, når ansøgeren valgte den nationale procedure for markedsføringstilladelser frem for den gensidige anerkendelsesprocedure.

117 Den foreliggende tvist indgår i den ordning, der netop er beskrevet, som fandt anvendelse fra den 1. januar 1995. I henhold til principperne for overgangsordninger kunne denne nye ordning umiddelbart finde anvendelse for så vidt angik de fremtidige virkninger og forvaltningen ex nunc af de tidligere udstedte markedsføringstilladelser (jf. i denne retning Domstolens dom af 4.7.1973, sag 1/73, Westzucker, Sml. s. 723, præmis 5). I den foreliggende sag er de omhandlede nationale tilladelser således umiddelbart undergivet de relevante bestemmelser i direktiv 75/319, som ændret ved direktiv 93/39.

- 118 I den foreliggende sag skal indvirkningen af beslutningen af 9. december 1996 på subsumptionen af disse tilladelser og tilsvarende Kommissionens kompetence til at vedtage de anfægtede beslutninger således vurderes i lyset af denne lovgivning.

Den juridiske rækkevidde af diskussionen om indvirkningen af beslutningen af 9. december 1996

- 119 Det tilkommer Retten at afgøre, om markedsføringstilladelseerne for de lægemidler, der er omhandlet i de anfægtede beslutninger, som følge af ændringen af tilladelseerne i overensstemmelse med beslutningen af 9. december 1996 henhører under anvendelsesområdet for artikel 15a, stk. 1, i direktiv 75/319.

- 120 Det bemærkes i denne forbindelse med det samme, at Kommissionen med rette har gjort gældende, at denne ændring vedrørte et væsentligt element i de ovennævnte tilladelser (jf. ovenfor, præmis 107). Tilladelseerne er således i praksis blevet delvist harmoniseret uden at foregribe spørgsmålet om, hvorvidt denne harmonisering fulgte af en bindende beslutning, der var gyldigt vedtaget af Kommissionen.

- 121 Artikel 15a, stk. 1, i direktiv 75/319 omhandler markedsføringstilladelser, »der er udstedt i henhold til bestemmelserne i [direktivets kapitel III]«. Det bestemmes heri i det væsentlige, at ændring, suspension eller tilbagekaldelse på en medlemsstats initiativ af sådanne tilladelser for at beskytte den offentlige sundhed henhører under Kommissionens enekompetence, der træffer afgørelse efter udtalelse fra CPMP i henhold til de fremgangsmåder, der er reguleret i artikel 13 og 14 i direktiv 75/319. Derimod forbliver ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, der ikke henhører under artikel 15a, i princippet under medlemsstaternes enekompetence.

- 122 Sagsøgerne har i den foreliggende sag i det væsentlige gjort gældende, at de nationale markedsføringstilladelser, der er harmoniseret inden for rammerne af en procedure, der har hjemmel i artikel 12 i direktiv 75/319, fortsætter med at henhøre under medlemsstaternes enekompetence.
- 123 Kommissionen har til støtte for sin påstand om, at forvaltningen af disse markedsføringstilladelser henhører under en fællesskabsvoldgiftsprocedure bl.a. henvist til sin meddelelse af 22. juli 1998.
- 124 Denne meddelelse er imidlertid ikke en bindende fortolkning af de relevante bestemmelser. Den kan alene have til formål at bekendtgøre den fortolkning, som Kommissionen foretager af lovgivningen vedrørende fællesskabsprocedurerne for markedsføringstilladelser for lægemidler. Selv om denne institution har ret til i en sådan meddelelse at præcisere, og endog at udfylde visse bestemmelser i den lovgivning, der finder anvendelse, for at sikre dennes effektive virkning, kan meddelelsen imidlertid ikke ændre bindende bestemmelser i denne lovgivning (jf. i denne retning Domstolens dom af 16.6.1994, sag C-322/93 P, Peugeot mod Kommissionen, Sml. I, s. 2727, præmis 12 og 15, og Rettens dom af 22.4.1993, sag T-9/92, Peugeot mod Kommissionen, Sml. II, s. 493, præmis 44 og 46). Den kan især ikke hjemle anvendelsen af en fællesskabsvoldgiftsprocedure, der ikke er fastsat i den lovgivning, der finder anvendelse.
- 125 I den foreliggende sag giver ordlyden af artikel 12 og 15a i direktiv 75/319 ingen præcise holdepunkter. Det skal således undersøges, om artikel 15a, stk. 1, i ordningen i direktivets kapitel III og i lyset af de formål, som direktivet forfølger, kan fortolkes sammen med artikel 12, således at den ligeledes omhandler de nationale markedsføringstilladelser, der er harmoniseret inden for rammerne af artikel 12.
- 126 Til dette formål skal det henset til de faktiske omstændigheder i sagen og parternes argumentation for det første afgøres — som Kommissionen har gjort



gældende — om artikel 12 indfører en voldgiftsprocedure, der bevirker en overførsel af kompetence fra de berørte medlemsstater til Fællesskabet. I ordningen i kapitel III i direktiv 75/319 er ændring, tilbagekaldelse eller suspension af markedsføringstilladelser, der er harmoniseret inden for rammerne af en voldgiftsprocedure, nemlig nødvendigvis reguleret af direktivets artikel 15a. Der er i denne forbindelse henset til betingelserne for anvendelse af direktivets artikel 15a, stk. 1, for så vidt som den anerkendelsesprocedure, der er indført ved kapitel III i direktiv 75/319, tilsigter vedtagelsen af fælles beslutninger, ikke grund til med henblik på subsumptionen af sådanne tilladelser at sondre efter, om harmoniseringen er sket i forbindelse med udstedelsen af de oprindelige markedsføringstilladelser eller senere i forbindelse med den væsentlige ændring af disse.

- 127 Hvis artikel 12 derimod skal fortolkes således, at den blot indfører en konsultationsprocedure, er beslutningen af 9. december 1996 uden hjemmel. Selv om denne beslutning er endelig, da den ikke er blevet anfægtet i tide, kan den ikke havde den virkning, at den bevirker en ændring af kompetencefordelingen mellem medlemsstaterne og Fællesskabet, således som denne følger af den relevante lovgivning for så vidt angår tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser. Det skal i et sådant tilfælde for det andet undersøges, om de nationale markedsføringstilladelser for lægemidler, der er harmoniseret frivilligt af medlemsstaterne efter udtalelse fra CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319, kan sidestilles med markedsføringstilladelser, »der er udstedt i henhold til bestemmelserne i [direktivets kapitel III]«.

Hvilken myndighed har kompetence til at træffe afgørelse efter udtalelse fra CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319?

- 128 Det bør afgøres, om indbringelsen af spørgsmålet for CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319 (artikel 31 i kodeksen) bevirker en overførsel af kompetence til Kommissionen til at træffe afgørelse efter beslutningsproceduren i direktivets artikel 14, selv om artikel 12 begrænser sig til udtrykkeligt at fastsætte anvendelsen af den konsultationsprocedure, der er reguleret i artikel 13. Til dette formål skal artikel 12 i direktiv 75/319 fortolkes i ordningen i direktivets

kapitel III, efter at de væsentligste bestemmelser vedrørende den gensidige anerkendelsesprocedure er blevet analyseret. Henset til unøjagtigheden og den deraf følgende manglende gennemsigtighed af visse af bestemmelserne i kapitel III i direktiv 75/319 er en grundig gennemgang af bestemmelserne vedrørende den gensidige anerkendelsesprocedure nemlig nødvendig med henblik på en systematisk fortolkning af direktivets artikel 12, selv om de ikke finder anvendelse i den foreliggende sag.

129 Det bemærkes for det første, at i den gensidige anerkendelsesprocedure, der er indført ved artikel 9, stk. 4, i direktiv 75/319 (artikel 28, stk. 4, i kodeksen), anerkender de berørte medlemsstater i princippet den oprindelige markedsføringstilladelse, der er udstedt af referencemedlemsstaten, inden 90 dage efter modtagelsen af ansøgningen og den evalueringsrapport, der er udarbejdet af denne medlemsstat, bortset fra det »særlige tilfælde«, der er omhandlet i direktivets artikel 10, stk. 1 (artikel 29, stk. 1, i kodeksen), hvor en medlemsstat afstår fra at anerkende den oprindelige markedsføringstilladelse.

130 Direktivets artikel 10, stk. 2 (artikel 29, stk. 2, i kodeksen), fastsætter i et sådant tilfælde anvendelsen af en procedure i to faser. For det første skal »[a]lle de berørte medlemsstater [...] gøre deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes med hensyn til ansøgningen«. Hvis de ikke kan nå til enighed inden for den i den forrige præmis nævnte frist, indbringer de dernæst sagen for CPMP, »for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13«. Denne fremgangsmåde har en rent rådgivende karakter.

131 Det fremgår heraf, at mens artikel 15 og 15a i direktiv 75/319 udtrykkeligt fastsætter anvendelsen af de fremgangsmåder, der er reguleret i direktivets artikel 13 og 14, foranstalter artikel 10, stk. 2, ikke udtrykkeligt en fællesskabsvoldgiftsprocedure i tilfælde af, at fasen for opnåelse af enighed mellem medlemsstaterne slår fejl. Den juridiske rækkevidde, der skal gives denne manglende udtrykkelige henvisning til beslutningsproceduren i artikel 14, inden for rammerne af den gensidige anerkendelsesprocedure, skal således undersøges.

- 132 Det bemærkes i denne forbindelse, at formålet med den gensidige anerkendelsesprocedure er til hinder for en fortolkning med udgangspunkt i ordlyden af artikel 10, stk. 2, i direktiv 75/319, der udelukker anvendelsen af fremgangsmåden i artikel 14. Det anføres nemlig i betragtning nr. 12 til kodeksen, der i det væsentlige gentager fjerde betragtning til direktiv 93/39, der indfører den gensidige anerkendelsesprocedure, at »en tilladelse til at markedsføre et lægemiddel udstedt af en kompetent myndighed i en medlemsstat bør anerkendes af myndighederne i de øvrige medlemsstater, medmindre der er tungtvejende grunde til at formode, at godkendelse af det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare. Hvis der opstår uenighed mellem medlemsstater om et lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller effekt, bør der foretages en videnskabelig vurdering af spørgsmålet på fællesskabsplan, og den videnskabelige vurdering skal føre til en enkelt afgørelse vedrørende stridsspørgsmålet, som skal være bindende for de berørte medlemsstater. Afgørelsen bør vedtages ved en hurtig procedure, der sikrer snævert samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne«. Desuden bekræftes det i ottende betragtning til forordning nr. 2309/93, at det er fastsat i direktiv 93/39, at i tilfælde af en sådan uoverensstemmelse mellem medlemsstaterne »skal spørgsmålet løses ved en bindende fællesskabsafgørelse efter en videnskabelig vurdering i [CPMP]«.
- 133 Artikel 10, stk. 2, i direktiv 75/319 skal derfor fortolkes i forbindelse med betragtning nr. 12 til kodeksen således, at hvis medlemsstaterne ikke overvinder deres uoverensstemmelser inden for den fastsatte frist, skal de indlede en voldgiftsprocedure ved at forelægge spørgsmålet for CPMP for at få det behandlet efter fremgangsmåderne i direktivets artikel 13 og 14. Inden for disse rammer konkretiseres det snævre samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne, som der er henvist til i betragtning nr. 12 til kodeksen, ved iværksættelsen af forskriftsproceduren, hvor Kommissionen er bistået af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der består af repræsentanter for medlemsstaterne og med en repræsentant for Kommissionen som formand i overensstemmelse med artikel 2b i direktiv 75/318.
- 134 Denne fortolkning stemmer overens med ordlyden af artikel 13 og 14 i direktiv 75/319. Som Kommissionen har bemærket, fastsætter artikel 13, stk. 5, nemlig fremsendelsen af CPMP's udtalelse ved slutningen af konsultationsproceduren

ikke alene til medlemsstaterne og indehaverne af de berørte markedsførings-tilladelser, men også til Kommissionen. Mens det i artikel 13, stk. 1, præciseres, at CPMP behandler sagen og afgiver en udtalelse, »når der henvises til fremgangsmåden i denne artikel«, begrænser artikel 14 sig desuden til at angive, at Kommissionen inden 30 dage efter modtagelsen af udtalelsen udarbejder et udkast til afgørelse, og til at henvise til forskriftsproceduren for vedtagelse af den endelige afgørelse. Det fremgår heraf, at fremgangsmåderne i artikel 13 og 14 i direktiv 75/319 principielt kan kædes sammen automatisk med henblik på at føre til en fællesskabsbeslutning. En teleologisk og systematisk fortolkning af direktivets artikel 10, stk. 2, gør det i denne forbindelse muligt at udfylde et hul i formuleringen af artikel 10, der er en følge af den manglende udtrykkelige henvisning til fremgangsmåden i artikel 14.

- 135 Desuden er det alene denne fortolkning, der giver bestemmelserne vedrørende den gensidige anerkendelsesprocedure deres effektive virkning. Ved iværksættelsen af fremgangsmåden i to faser, som er indført ved artikel 10, stk. 2, i direktiv 75/319, ville særligt den anden fase, der netop indledes i tilfælde af, at der ikke opnås enighed mellem medlemsstaterne under den første fase, risikere at være uden effekt, hvis den havde en rent rådgivende karakter. Hvis man anerkendte denne rådgivende karakter, mens den tidligere lovgivning i visse tilfælde allerede havde fastsat en obligatorisk konsultation af CPMP, ville indførelsen i direktiv 93/39 af en første fase til opnåelse af enighed forud for forelæggelsen af spørgsmålet for CPMP desuden kun forsinke forelæggelsen for dette udvalg. I perspektivet om en progressiv harmonisering af lovgivning om lægemidler berettiges indførelsen af en procedure i to faser således logisk kun, hvis den anden fase består af en voldgift, der binder medlemsstaterne.

- 136 Det tilkommer i denne forbindelse for det andet Retten at afgøre, om artikel 12 i direktiv 75/319 i lighed med artikel 10, stk. 2, i ordningen i direktivets kapitel III og henset til de forfulgte formål kan fortolkes således, at den implicit fastsætter anvendelsen af den fremgangsmåde, der er reguleret i artikel 14.

137 Artikel 12 (nævnt i præmis 10) er blevet mærkbart ændret ved direktiv 93/39. I den tidligere version (som ændret ved direktiv 83/570) var den affattet således:

»De kompetente myndigheder i medlemsstaterne kan i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe en sag for [CPMP], inden de træffer afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse.«

138 De ændringer, der er foretaget i artikel 12 ved direktiv 93/39, gør det imidlertid ikke muligt at antage, at denne artikel således ændret indfører en voldgifts-procedure. Ændringerne består for det første udelukkende i at udvide initiativet til indbringelse af en sag for CPMP til Kommissionen og ansøgerne eller indehaverne af markedsføringstilladelser, hvilket før var begrænset til medlemsstaterne. Tilsvarende fremgår det ikke længere udtrykkeligt af ordlyden af artikel 12, at kompetencen til at træffe den endelige afgørelse tilkommer myndighederne i de berørte medlemsstater, hvilket kan forklares af redaktionelle grunde henset til udvidelsen af kredsen, der kan indbringe en sag for CPMP. For det andet er vægten lagt på den omstændighed, at indbringelsen af en sag for CPMP kan ske bl.a. for at tage hensyn til oplysninger, der er opnået inden for rammerne af bivirkningsovervågningen. Desuden er indbringelsen af en sag for CPMP blevet mulig ikke alene før enhver afgørelse vedrørende ansøgning om, suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse, men ligeledes før enhver ændring af formuleringerne i en tilladelse.

139 Under disse omstændigheder har Kommissionen kun kompetence til at vedtage beslutninger vedrørende nationale markedsføringstilladelser efter indbringelsen af sagen for CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319, hvis denne kompetence klart følger af formålet med denne bestemmelse eller udtrykkeligt fremgår af den ordning, der er indført ved direktivets kapitel III.

140 Til forskel fra artikel 10, stk. 2, i direktiv 75/319, der angår den gensidige anerkendelsesprocedure og som følge heraf skal fortolkes i overensstemmelse med

formålet med denne fremgangsmåde, således som det specifikt er defineret i betragtning nr. 12 til kodeksen, er artikel 12 i direktiv 75/319 ligesom direktivets artikel 11 ikke blandt de bestemmelser, der danner baggrund for den gensidige anerkendelsesprocedure. Denne procedure er nemlig specielt reguleret i artikel 9 og 10 for så vidt angår udstedelsen af markedsføringstilladelser, og i artikel 15 og 15a for så vidt angår forvaltningen af disse.

- 141 I modsætning til det af Kommissionen påståede gør artikel 8 i direktiv 75/319 det desuden ikke muligt at fortolke direktivets artikel 12 således, at den indfører en fællesskabsvoldgiftsprocedure, eller at den udtalelse, som CPMP afgiver, og som sendes bl.a. til medlemsstaterne, binder disse. Artikel 8 begrænser sig nemlig til at angive, at CPMP er blevet oprettet med henblik på at gøre det lettere for medlemsstaterne at vedtage fælles afgørelser om markedsføringstilladelser for lægemidler. Den franske version af denne artikel — som, idet den angiver medlemsstaternes indtagelse af »en fælles holdning«, gengiver ordlyden fra før ændringen af denne artikel ved direktiv 93/39 og således på dette punkt afviger fra de andre sprogversioner — indeholder i denne henseende en redaktionel fejl.
- 142 Af disse grunde skal artikel 12 i ordningen i kapitel III i direktiv 75/319, der ikke indeholder en udtrykkelig definition af dens anvendelsesområde, finde anvendelse på det tiloversblevne område af medlemsstaternes enekompetence, eller ved referencemedlemsstatens udstedelse af den oprindelige markedsføringstilladelse for et lægemiddel (jf. ovenfor, præmis 115 og 116). I denne forbindelse er det logisk, at denne artikel kun fastsætter muligheden for at konsultere CPMP i medfør af artikel 13. Medlemsstaterne, der blot har mulighed for at konsultere CPMP, kan nemlig ikke implicit blive frataget deres kompetence, hvis de gør brug af denne mulighed, eller hvis Kommissionen, ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse indbringer sagen for CPMP i medfør af artikel 12.
- 143 I modsætning til sagsøgtes påstande kan begrebet »af interesse for Fællesskabet«, der fastlægger anvendelsesområdet for artikel 12 i direktiv 75/319, og som selv

før indførelsen af fællesskabsvoldgiftsproceduren ved direktiv 93/39 allerede begrundede konsultationen af CPMP i medfør af denne artikel, ikke i denne forbindelse legitimere en sådan overførsel af kompetence i mangel af udtrykkelige bestemmelser i den retning.

- 144 Desuden gør ordlyden af artikel 13, stk. 5, og artikel 14, stk. 1, der bekræfter, at den fællesskabsretlige konsultationsprocedure og beslutningsprocedure principielt kan kædes sammen (jf. ovenfor, præmis 134), det ikke i selv muligt at fortolke artikel 12 således, at den indfører en fællesskabsvoldgiftsprocedure. De ovennævnte bestemmelser i artikel 13 og 14, som sagsøgte har gjort gældende, har nemlig en rent proceduremæssige karakter. I mangel af bestemmelser, der udtrykkeligt fastsætter en overførsel af kompetence til Fællesskabet, giver de følgelig intet holdepunkt med hensyn til fortolkningen af artikel 12 i direktiv 75/319. I ordningen i kapitel III i direktiv 75/319 tilsigter den automatiske forbindelse mellem konsultationsproceduren og beslutningsproceduren, der er konkretiseret ved direktivets artikel 13, stk. 5, og artikel 14, stk. 1, specifikt den gensidige anerkendelsesprocedure, der netop er genstanden for dette kapitel, der i øvrigt er gentaget i kapitel 4 i afsnit III i kodeksen under titlen »Gensidig anerkendelse af tilladelser«.
- 145 Den omstændighed, at artikel 15a, stk. 2, i direktiv 75/319 berettiger en medlemsstat til undtagelsesvist »[u]anset bestemmelserne i artikel 12« at suspendere en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, mens det afventes, at en endelig afgørelse vedtages, giver intet holdepunkt med hensyn til fortolkningen af artikel 12.
- 146 Endelig er den forskellige karakter i ordningen i kapitel III i direktiv 75/319 mellem på den ene side de fremgangsmåder, der er indført ved artikel 11 og 12, og på den anden side den voldgiftsprocedure, der er indført ved artikel 10, stk. 2, ligeledes bekræftet af de væsentlige forskelle vedrørende de dokumenter, der skal fremsendes til CPMP. Hvor udvalget inden for rammerne af voldgiftsproceduren modtager meddelelse om samtlige dokumenter og oplysninger, der er omhandlet navnlig i artikel 4 i direktiv 65/65, fastsætter artikel 11 og 12 kun, at

»[m]edlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag«. Disse forhold bekræfter den rent rådgivende karakter af fremgangsmåderne, der er indført ved artikel 11 og 12.

147 Det følger heraf, at i ordningen i kapitel III i direktiv 75/319, og henset til de formål, det forfølger, kan artikel 12 ikke fortolkes således, at den implicit bemyndiger Kommissionen til at vedtage en bindende beslutning efter fremgangsmåden i artikel 14.

148 I den foreliggende sag skal det, for så vidt som beslutningen af 9. december 1996 er blevet gennemført af de berørte medlemsstater, imidlertid undersøges, om de af medlemsstaterne harmoniserede tilladelser — i ordningen i kapitel III i dette direktiv — efter konsultation af CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319 ikke desto mindre kan sidestilles med markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i kapitel III (jf. ovenfor, præmis 127).

Subsumption af de nationale markedsføringstilladelser, der er harmoniseret af medlemsstaterne efter udtalelse fra CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319

149 Den harmoniseringsordning, der er indført ved kapitel III i direktiv 75/319, er baseret på princippet om gensidig anerkendelse, der er ledsaget af bindende voldgiftsprocedurer, som det allerede er nævnt (jf. ovenfor, præmis 115 og 128-135). I denne forbindelse er de nationale markedsføringstilladelser, der er harmoniseret i overensstemmelse med en udtalelse fra CPMP i medfør af direktivets artikel 12, principielt ikke omfattet af begrebet markedsføringstilladelse, »der er udstedt i henhold til bestemmelserne i [kapitel III]«, i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i direktivets artikel 15a, stk. 1.



- 150 Som allerede fastslået (jf. ovenfor, præmis 136-147), indfører artikel 12 i direktiv 75/319 nemlig inden for medlemsstaternes kompetenceområde en rent rådgivende procedure, der desuden har en fakultativ karakter, og som derudover kan indledes ikke alene af de berørte medlemsstater, men ligeledes af Kommissionen eller ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse. I denne forbindelse er princippet i artikel 5, stk. 1, EF, hvorefter Fællesskabet handler inden for rammerne af de beføjelser, der er tillagt det, i mangel af udtrykkelige bestemmelser til hinder for en fortolkning af artikel 15a, stk. 1, i direktiv 75/319, hvorefter harmoniseringen af visse markedsføringstilladelser i overensstemmelse med en ikke-bindende udtalelse fra CPMP i medfør af direktivets artikel 12 kan have den virkning, at de berørte medlemsstater fratages deres kompetence, ved at den indebærer anvendelse af voldgiftsproceduren i artikel 15a for vedtagelse af enhver senere beslutning vedrørende suspension eller tilbagekaldelse af disse tilladelser.
- 151 Det skal desuden bemærkes, at hverken direktiv 93/39 i præambelen eller kapitel III i direktiv 75/319 generelt nævner den antagelse, der er gjort gældende af Kommissionen, om, at allerede gennemført harmonisering skal opretholdes, som et af de formål de forfølger. I ordningen i kapitel III i direktiv 75/319 er denne opretholdelse udelukkende uadskilleligt forbundet med det specifikke formål, der forfølges med den gensidige anerkendelsesprocedure, og har givet sig udtryk i indførelsen af de voldgiftsprocedurer, der er fastsat i direktivets artikel 15 og 15a, for så vidt angår forvaltningen af de markedsføringstilladelser, der er udstedt inden for rammerne af den gensidige anerkendelsesprocedure.
- 152 Det er i denne forbindelse ikke muligt, i modsætning til det af Kommissionen påståede, at fortolke artikel 15a, stk. 1, sammenholdt med artikel 12 i direktiv 75/319, i analogi med direktivets artikel 15b, hvorefter »[a]rtikel 15 og 15a finder tilsvarende anvendelse på lægemidler, der er godkendt af medlemsstater på grundlag af en udtalelse fra udvalget, som er afgivet i henhold til artikel 4 i direktiv 87/22/EØF inden den 1. januar 1995«.

- 153 Indsættelsen af artikel 15b i kapitel III i direktiv 75/319 skyldes nemlig området for højteknologiske lægemidlers særlige beskaffenhed, der siden den 1. januar 1995 er reguleret ved forordning nr. 2309/93, der indfører den centrale fællesskabsprocedure. Den viser udtrykkeligt ønsket om at undergive forvaltningen af disse lægemidler en overgangsordning for fællesskabsvoldgift, når de er blevet godkendt under værn af direktiv 87/22, som blev ophævet ved Rådets direktiv 93/41/EØF af 14. juni 1993 (EFT L 214, s. 14) med virkning fra den 1. januar 1995. Det bemærkes i denne forbindelse, at der med direktiv 87/22, som det fremgår af syvende betragtning til direktivet, »for at nå frem til ensartede afgørelser i hele Fællesskabet« var blevet tilvejebragt »en samrådsmekanisme på fællesskabsniveau, der skal finde anvendelse forud for enhver national afgørelse«. Denne procedure var blevet indført med den begrundelse, at »procedurer for samordning af medlemsstaternes afgørelser«, der var fastsat i direktiv 75/319, som ændret ved direktiv 83/570, ikke var blevet vurderet »tilstrækkelige til at sikre de højteknologiske lægemidler det store enhedsmarked i Fællesskabet, der er behov for« (tredje og femte betragtning til direktiv 87/22).
- 154 Under disse omstændigheder kan der ikke anvendes en analogi mellem markedsføringstilladelser, der er harmoniseret i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319, og markedsføringstilladelser, der er udstedt inden for rammerne af direktiv 87/22. De sidstnævnte er nemlig midlertidigt blevet undergivet den ordning, der er indført ved artikel 15 og 15a i direktiv 75/319 for at sikre vedtagelsen af ensartede afgørelser, som er nødvendige for udviklingen af højteknologiske lægemidler efter ikrafttrædelsen af den centrale fællesskabsprocedure inden for dette område.
- 155 Af alle disse grunde kan begrebet markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i direktivets kapitel III, der er omhandlet i artikel 15a, stk. 1, ikke i ordningen i direktiv 75/319 fortolkes således, at den ligeledes omfatter de tilladelser, der er harmoniseret efter konsultation af CPMP i medfør af artikel 12. De anfægtede beslutninger er således uden hjemmel, og anbringendet om, at Kommissionen savner kompetence, tiltrædes.

- 156 Såfremt det antoges, at Kommissionen havde haft kompetence til at vedtage de anfægtede beslutninger, ville disse ikke desto mindre være behæftet med uregelmæssigheder som følge af en tilsidesættelse af artikel 11 i direktiv 65/65. I denne forbindelse skal Retten udtale følgende.

*2. Fortolkning af betingelserne i artikel 11 i direktiv 65/65 for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser for lægemidler*

*Sammenfatning af parternes argumenter*

- 157 Sagsøgerne har gjort gældende, at de anfægtede beslutninger tilsidesætter artikel 11 i direktiv 65/65 i tre henseender. For det første tilsidesætter de den bevisbyrdeordning, der er indført ved denne artikel. Påvisningen af et godkendt stofs manglende terapeutiske effekt eller skadelighed påhviler i henhold til artikel 11 den kompetente myndighed. Desuden bør den manglende terapeutiske effekt eller skadeligheden af et lægemiddel ved normal forskriftsmæssig brug påvises utvivlsomt i tilfælde af tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for lægemidlet, hvorimod en utilstrækkelig dokumentation i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse, herunder en strid mellem videnskabsmænd, kan medføre et afslag på tilladelse. I den foreliggende sag har CPMP og Kommissionen imidlertid baseret sig på den blotte tvivl og har overført bevisbyrden til indehaverne af de pågældende markedsføringstilladelser.
- 158 For det andet er sagsøgerne i sagerne T-74/00 og T-137/00 af den opfattelse, at artikel 11 i direktiv 65/65 ikke fastsætter en bedømmelse af risk/benefit-forholdet.

- 159 For det tredje har samtlige sagsøgere gjort gældende, at kriteriet om langsigtet effekt, som de anfægtede beslutninger er baseret på, ikke er underbygget af nye videnskabelige data, der kan berettiggel tilbagekaldelsen af markedsføringstilladelserne for de omhandlede lægemidler.
- 160 Ifølge sagsøgerne i sagerne T-74/00 og T-141/00 har dette kriterium den virkning, at det begunstiger langsigtede medicinske behandlinger, hvori der benyttes orlistat og sibutramin, som er to nye stoffer, der er godkendt for nylig, og som ikke er blevet tilstrækkeligt undersøgt. Amfepramon derimod er et kendt alternativ uden uventede bivirkninger.
- 161 Under retsmødet har samtlige sagsøgere ligeledes anført, at som følge af de anfægtede beslutninger findes der kun to stoffer til behandling af adipositas — orlistat og sibutramin — på markedet i Fællesskabet. Tilbagekaldelsen af markedsføringstilladelserne for de i den foreliggende sag omhandlede lægemidler, der er i strid med betingelserne i artikel 11 i direktiv 65/65, tilsidesætter således de interesser, der er forbundet med beskyttelsen af den offentlige sundhed, henset til farligheden af de lidelser, der er forbundet med adipositas. De lægemidler, der indeholder amfepramon, er i øvrigt fortsat godkendt i De Forenede Stater, og FDA har på ny godkendt de lægemidler, der omfatter phentermin.
- 162 Kommissionen har for det første gjort gældende, at i modsætning til sagsøgernes påstande, berettiger de seneste videnskabelige data i den foreliggende sag til en vurdering af de omhandlede stoffers effekt, der adskiller sig fra den, der er afgivet i CPMP's udtalelse af 17. juli 1996. CPMP angav udtrykkeligt i udvalgets videnskabelige konklusioner, der er bilagt de anfægtede beslutninger, at det nye forhold, i forhold til de elementer, som udvalget var i besiddelse af i 1996, bestod i »ændringen i de videnskabelige kriterier inden for bekæmpelse af adipositas«. Det fremgår i denne forbindelse af CPMP's retningslinjer, at som følge af den

kroniske karakter af denne lidelse, nødvendiggør en terapeutisk effekt ved behandling af adipositas en signifikant vægtreduktion på lang sigt (mindst et år). Dette kriterium om effekt på lang sigt er ligeledes angivet i de skotske retningslinjer fra november 1996, i retningslinjerne fra Royal College of Physicians fra december 1998 og i retningslinjerne fra American Society for Clinical Nutrition fra 1998, der er udtryk for en bred medicinsk konsensus.

- 163 Sagsøgte har anført, at de nuværende videnskabelige »normer«, der er nævnt i den første del af CPMP's retningslinjer, der omfatter nogle generelle betragtninger vedrørende behandlingen af adipositas, fandt anvendelse i den foreliggende sag. Derimod omhandler de specifikke, men ikke bindende anbefalinger vedrørende kliniske forsøg, der er den anden del af disse retningslinjer, ikke de lægemidler, der allerede har opnået en markedsføringstilladelse, og er ikke blevet anvendt i den foreliggende sag.
- 164 Desuden har CPMP i det indlæg, der er fremsendt til Retten af Kommissionen som svar på skriftlige spørgsmål, og den sagkyndige, Saint-Raymond, der bistod Kommissionen under retsmødet, bekræftet, at kriteriet langsigtet effekt, der er anvendt i den foreliggende sag, ikke var støttet på nye videnskabelige oplysninger eller data. CPMP havde nemlig i 1999 baseret udvalgets evaluering på de videnskabelige data, som udvalget var i besiddelse af allerede i 1996, da der i mellemtiden kun havde været to nye undersøgelser vedrørende henholdsvis amfepramon og phentermin, der som følge af deres ringe kvalitet ikke havde tilført noget. De nye videnskabelige forhold udgøres i det foreliggende tilfælde af en ny konsensus inden for lægestanden, hvilken var udtrykt i de ovennævnte retningslinjer, der ikke længere gjorde det muligt at betragte de pågældende stoffer som havende effekt. En sådan udvikling i den videnskabelige vurdering af en behandling, der fører til, at denne forlades, er almindeligt. F.eks. benyttes streptomycin, der måske fortsat har en virkning på Koch-bacillen, ikke længere i behandlingen af tuberkulose, fordi lægestanden har anerkendt, at andre lægemidler har en interesse.

165 I denne forbindelse har Kommissionen erkendt, at det påhviler den i medfør af artikel 11, stk. 1, i direktiv 65/65 at påvise, at de pågældende stoffer er uden terapeutisk effekt. Kommissionen har i den foreliggende sag i modsætning til det af sagsøgerne påståede ikke fundet, at sagsøgerne skulle påvise, at de lægemidler, der indeholder de omhandlede stoffer, havde en virkning på lang sigt. CPMP's konklusion vedrørende den manglende effekt af de undersøgte stoffer beror ikke på den blotte tvivl. Det fremgår tværtimod af udvalgets videnskabelige konklusioner, der er bilagt de anfægtede beslutninger, at CPMP havde foretaget en analyse af de omhandlede stoffers terapeutiske effekt på grundlag af de videnskabelige data, som udvalget havde til sin rådighed, for at konkludere, at de manglede effekt som følge af, at de kun syntes at medføre et beskedent kortsigtet vægttab. Der er nemlig ingen kontrollerede undersøgelser, der påviser, at dette har en relevant langsigtet indflydelse på vægten eller indebærer en klinisk fordel i et program for afhjælpning af adipositas. Kommissionen har under retsmødet anført, at CPMP ikke har til opgave at gennemføre videnskabelige undersøgelser med henblik på at frembringe supplerende oplysninger.

166 Sagsøgte har gjort gældende, at det i den foreliggende sag ikke er muligt at antage, at effekten på kort sigt af de pågældende stoffer kan medføre en gavnlig virkning på lang sigt, fordi det oprindelige vægttab ikke forhindrer, at vægten hurtigt stiger igen, når behandlingen ophører, således som CPMP har anført i udvalgets videnskabelige konklusioner. Kommissionen har i sag T-141/00 anført, at nylige kliniske undersøgelser derimod viser, at andre lægemidler til behandling af adipositas, såsom »xenical« (der indeholder orlistat) og »reductil/zelium/reduxade« (der indeholder sibutramin), gør det muligt at opnå tilfredsstillende vægttab efter en behandling på et år uden i øvrigt at medføre et overdrevent vægttab. En behandling med »xenical«, der er godkendt i Fællesskabet siden den 29. juli 1998, kan følges i to år. Den medfører visse bivirkninger, der ikke er alvorlige, og indebærer ikke en afhængighedsrisiko. Lægemidlerne benævnt »reductil/zelium/reduxade«, der er godkendt i Tyskland siden januar 1999, kan benyttes i en periode på indtil 12 måneder.

167 CPMP har i udvalgets bemærkninger, der er fremsendt til Retten af Kommissionen som svar på et skriftligt spørgsmål fra Retten, imidlertid anført, at

udvalget har vurderet de pågældende anoreksikas risk/benefit-forhold alene på baggrund af deres individuelle egenskaber uden at tage eksistensen af andre stoffer med i betragtning. Udvalgets konklusioner baseres i særdeleshed ikke på en sammenligning af disse anoreksikas effekt med effekten af lægemidler, der kan benyttes langsigtet. I denne forbindelse har den sagkyndige, der bistod Kommissionen under retsmødet, som et svar på et spørgsmål fra Retten bekræftet, at CPMP, da udvalgets endelige udtalelse vedrørende de pågældende stoffer blev afgivet, ikke var i besiddelse af sammenlignende undersøgelser vedrørende sibutramin og orlistat. Den sagkyndige har anført, at CPMP i visse tilfælde anmoder om sammenlignende studier for at vurdere effekten af et nyt lægemiddel, når der allerede eksisterer et lægemiddel, der har en veletableret medicinsk anvendelse, og som har en anerkendt effekt samt et acceptabelt sikkerhedsniveau. En sådan anmodning ville derimod ikke have været rimelig i den foreliggende sag til en reevaluering af ældre lægemidler, der er godkendt siden mere end 15 eller 20 år på grundlag af de videnskabelige kriterier, der fandt anvendelse på det tidspunkt. En sammenlignende bedømmelse ville nemlig have gjort det nødvendigt at foretage nye undersøgelser med disse lægemidler, der var i overensstemmelse med de nuværende standarder. For så vidt angår sibutramin har CPMP endelig præciseret, at efter den oprindelige godkendelse i Tyskland i januar 1999 er dette stof blevet godkendt efter den gensidige anerkendelsesprocedure i flere medlemsstater. Det har desuden givet anledning til en kommissionsbeslutning af 26. marts 2001 i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319, der stiller en række betingelser til opretholdelsen af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder dette stof. Der er af sikkerhedsgrunde med hjemmel i kodeksens artikel 36 (der gengiver artikel 15a i direktiv 75/319) blevet indledt en tilbagekaldelsesprocedure vedrørende disse tilladelser i marts 2002.

- 168 For det andet har sagsøgte afvist påstanden om, at de lægemidler, der indeholder de omhandlede stoffer, er uskadelige ved normal forskriftsmæssig brug. Kommissionen har anført, at de risici, der er konstateret af CPMP i 1999, allerede var blevet taget i betragtning i beslutningen af 9. december 1996.
- 169 Den utilstrækkelige terapeutiske virkning af de lægemidler, der indeholder de omhandlede stoffer, henset til de nuværende videnskabelige kriterier, er således i

overensstemmelse med artikel 11 i direktiv 65/65 blevet afvejet med »de uændrede, men indiskutable risici«, der er ved denne type stoffer, hvilket har fået CPMP til at konkludere, at der er et ugunstigt risk/benefit-forhold.

### *Retten's bemærkninger*

- 170 Først skal den retlige ramme, som tilbagekaldelsen af en markedsføringstilladelse indgår i, præciseres, før det i særdeleshed vurderes, om de anfægtede beslutninger stemmer overens med betingelserne for tilbagekaldelse i den lovgivning, der finder anvendelse.

### Kriterierne for tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse og bevisbyrdeordningen

- 171 De materielle betingelser for tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse for at sikre beskyttelsen af den offentlige sundhed er udelukkende reguleret i artikel 11 i direktiv 65/65, jf. direktivets artikel 21, der bestemmer, at en markedsføringstilladelse kun kan nægtes, suspenderes eller tilbagekaldes af de grunde, som er nævnt i direktivet (jf. i denne retning Domstolens dom af 7.12.1993, sag C-83/92, *Pierrel m.fl.*, Sml. I, s. 6419, præmis 21-23).
- 172 Det fremgår udtrykkeligt af artikel 11, stk. 1, i direktiv 65/65, at den kompetente myndighed skal suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, hvis det viser sig, at det er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller at det er uden virkning eller ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning.



- 173 De ovennævnte betingelser, der omgiver tilbagekaldelsen af en markedsførings-tilladelse, skal fortolkes i overensstemmelse med det generelle princip, der er udviklet i retspraksis, om, at beskyttelsen af den offentlige sundhed uomtvisteligt må tillægges større vægt end økonomiske overvejelser (jf. bl.a. Domstolens kendelse af 12.7.1996, sag C-180/96 R, Det Forenede Kongerige mod Kommissionen, Sml. I, s. 3903, præmis 93, og Domstolens dom af 17.7.1997, sag C-183/95, Affish, Sml. I, s. 4315, præmis 43).
- 174 Dette princip medfører i forbindelse med udstedelsen og forvaltningen af markedsføringstilladelser for lægemidler, for det første, at udelukkende overvejelser vedrørende sundhedsbeskyttelsen skal tages i betragtning, for det andet, at et lægemiddels risk/benefit-forhold skal reevalueres, når nye data giver anledning til tvivl med hensyn til lægemidlets effekt eller sikkerhed, og for det tredje, at bevisbyrdeordningen benyttes i overensstemmelse med forsigtighedsprincippet, der implicit er påberåbt af Kommissionen (jf. ovenfor, præmis 165), hvilket er en logisk følge navnlig af princippet om kravene til sundhedsbeskyttelsens forrang for økonomiske interesser.

— Iagttagelse udelukkende af overvejelser vedrørende sundhedsbeskyttelsen i beslutninger vedrørende godkendelse af lægemidler

- 175 Det generelle princip om den offentlige sundhedsbeskyttelsens forrang er udtrykkeligt angivet inden for humanlægemiddelområdet i første betragtning til direktiv 65/65 (anden betragtning til kodeksen), der angiver, at alle bestemmelser angående fremstilling og distribution af lægemidler »skal have som hovedformål at beskytte den offentlige sundhed«, og tredje betragtning til direktiv 93/39, der præciserer, at »af hensyn til folkesundheden og forbrugeren af lægemidler er det nødvendigt, at beslutninger om markedsføringstilladelser for lægemidler udelukkende baseres på kvalitets-, sikkerheds- og virkningskriterier, [der] i vid udstrækning [er] harmoniseret ved direktiv [65/65]«.

- 176 Disse bestemmelser bekræfter, at det kun er kravene forbundet med den offentlige sundhed, der skal tages i betragtning ved udstedelsen af en markedsførings-tilladelse i medfør af artikel 5 i direktiv 65/65 (kodeksens artikel 26), ved fornyelsen af en sådan tilladelse i henhold til direktivets artikel 10, stk. 1 (kodeksens artikel 24), og i forbindelse med forvaltningen af markedsførings-tilladelserne i henhold til direktivets artikel 11 (kodeksens artikel 116).
- 177 Henset til den forrang, der således anerkendes beskyttelsen af den offentlige sundhed, kan indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er gyldig i fem år og kan fornyes for fem år ad gangen i henhold til artikel 10 direktiv 65/65, ikke i medfør af retssikkerhedsprincippet søge en særlig beskyttelse af sine interesser i tilladelsens gyldighedsperiode, hvis den kompetente myndighed har påvist tilstrækkeligt, at lægemidlet ikke længere opfylder et af kriterierne i direktivets artikel 11 henset til udviklingen i den videnskabelige viden og nye data, der er indsamlet bl.a. inden for rammerne af bivirknings-overvågningen.

— Reevaluering af risk/benefit-forholdet i lyset af nye data

- 178 Det bemærkes, at ved enhver evaluering af et lægemiddel afhænger den grad af skadelighed, som den kompetente myndighed kan anse for acceptabel, af de gavnlige virkninger, som lægemidlet formodes at have. Som det fremgår af syvende betragtning til direktiv 75/318, kan begreberne »skadelighed« og »terapeutisk virkning« nemlig kun vurderes i forhold til hinanden, og har kun en relativ betydning, der må bedømmes under hensyntagen til, hvor langt videnskaben er nået. Denne bestemmelse er i øvrigt gentaget i betragtning nr. 7 i præambelen til lægemiddelkodeksen, hvilket bekræfter, at kravet om en evaluering

af et lægemiddels risk/benefit-forhold ikke udelukkende vedrører udstedelsen af en markedsføringstilladelse, men bl.a. finder anvendelse inden for rammerne af en procedure for tilbagekaldelse af en sådan tilladelse, i modsætning til det af sagsøgerne påståede. Desuden har lovgiver i indledningen til bilaget til direktiv 75/318 i det væsentlige anført, at efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen skal enhver ændring af data og enhver ny oplysning videregives til de kompetente myndigheder »for at kunne føre kontrol med vurderingen af fordele/risici«.

179 I denne forbindelse begrænser direktivforslaget om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af kodeksen, der er fremlagt af Kommissionen den 26. november 2001 (KOM(2001) 404 endelig udg.), og som tager sigte på udtrykkeligt at nævne evalueringen af risk/benefit-forholdet i kodeksens artikel 116 (der svarer til artikel 11 i direktiv 65/65), sig i modsætning til sagsøgernes påstand til at klargøre de betingelser, der er fastsat i denne artikel, således som den er affattet på nuværende tidspunkt.

180 Det følger bl.a. heraf, at de grunde, som har foranlediget en kompetent myndighed til at opretholde markedsføringstilladelsen for et lægemiddel uanset forekomsten af visse skadelige virkninger, kan falde bort, hvis myndigheden konstaterer, at de gavnlige virkninger, der begrundede en sådan tilladelse, nemlig en terapeutisk effekt, ikke længere foreligger, således at det pågældende lægemiddel ikke længere har et positivt risk/benefit-forhold.

— Bevisbyrdeordningen i forbindelse med forsigtighedsprincippet

181 Ved videnskabelig usikkerhed tilkommer det desuden den kompetente myndighed at evaluere det pågældende lægemiddel i overensstemmelse med forsigtigheds-

princippet. Derfor skal kilden til og indholdet af dette princip gengives, før princippet indvirkning på bevisbyrdeordningen inden for rammerne af ordningen om forudgående godkendelse af lægemidler angives.

182 Forsigtighedsprincippet er udtrykkeligt angivet inden for miljøområdet i artikel 174, stk. 2, EF, der giver dette princip en bindende karakter. Artikel 174, stk. 1, optager desuden beskyttelsen af menneskers sundhed blandt målene for Fællesskabets politik på dette område.

183 Selv om det udelukkende er nævnt i traktaten i forbindelse med miljøpolitikken, har forsigtighedsprincippet således et mere vidtstrakt anvendelsesområde. Det kan finde anvendelse med henblik på at sikre et højt sundheds-, forbruger- og miljøbeskyttelsesniveau inden for samtlige Fællesskabets aktivitetsområder. Særligt artikel 3, litra p), EF fastsætter et »bidrag til opnåelse af et højt sundhedsbeskyttelsesniveau« blandt Fællesskabets politikker og aktioner. På tilsvarende vis omhandler artikel 153 EF et højt forbrugerbeskyttelsesniveau, og artikel 174, stk. 2, EF foreskriver et højt beskyttelsesniveau inden for Fællesskabets politik på miljøområdet. Desuden er kravene vedrørende dette høje miljø- og sundhedsbeskyttelsesniveau udtrykkeligt integreret i fastlæggelsen og gennemførelsen af samtlige Fællesskabets politikker og aktioner i medfør af henholdsvis artikel 6 EF og artikel 152, stk. 1, EF.

184 Det følger heraf, at forsigtighedsprincippet kan defineres som et generelt fællesskabsretligt princip, der pålægger de kompetente myndigheder at træffe passende foranstaltninger med henblik på at komme visse potentielle risici for den

offentlige sundhed, sikkerhed og miljøet i forkøbet ved at give de krav, der er forbundet med beskyttelsen af disse interesser, forrang for økonomiske interesser. For så vidt som fællesskabsinstitutionerne er ansvarlige inden for samtlige deres aktionsområder for beskyttelsen af den offentlige sundhed, sikkerhed og miljøet, kan forsigtighedsprincippet nemlig betragtes som et selvstændigt princip, der følger af de ovennævnte traktatbestemmelser.

- 185 Ifølge fast retspraksis indebærer forsigtighedsprincippet inden for sundhedsområdet, at når der er usikkerhed med hensyn til, om og i givet fald i hvilket omfang der er risiko for menneskers sundhed, kan institutionerne træffe beskyttelsesforanstaltninger uden at afvente, at det fuldt ud påvises, at der er en risiko, og hvilket omfang denne har (Domstolens dom af 5.5.1998, sag C-180/96, Det Forenede Kongerige mod Kommissionen, Sml. I, s. 2265, præmis 99, og Rettens dom af 16.7.1998, sag T-199/96, Bergaderm og Goupil mod Kommissionen, Sml. II, s. 2805, præmis 66). Før knæsættelsen i retspraksis af forsigtighedsprincippet på grundlag af traktatens bestemmelser blev dette princip anvendt implicit i forbindelse med proportionalitetskontrollen (jf. i denne retning kendelsen i sagen Det Forenede Kongerige mod Kommissionen, præmis 73-78, og kendelse afsagt af Rettens præsident den 13.7.1996, sag T-76/96 R, The National Farmers' Union m.fl. mod Kommissionen, Sml. II, s. 815, præmis 82-93, særligt præmis 89).

- 186 Når den videnskabelige vurdering ikke gør det muligt med tilstrækkelig sikkerhed at fastslå, at der foreligger en risiko, afhænger anvendelsen af eller den manglende anvendelse af forsigtighedsprincippet i reglen af det beskyttelsesniveau, der vælges af den kompetente myndighed under myndighedens udøvelse af sine skønsbeføjelser (vedrørende sondringen mellem på den ene side en videnskabelig udtalelse og på den anden side den kompetente myndigheds udøvelse af sit skøn, jf. Domstolens dom af 24.11.1993, sag C-405/92, Mondiet, Sml. I, s. 6133, præmis 31, og generaladvokat Gulmanns forslag til afgørelse i nævnte sag, punkt 28). Dette valg skal imidlertid stemme overens med princippet om beskyttelsen af den offentlige sundhed, sikkerhed og miljøets forrang for økonomiske interesser samt proportionalitetsprincippet og forbuddet mod forskelsbehandling.

- 187 I fællesskabsordningen med forudgående godkendelse af lægemidler udøver den kompetente myndighed i princippet sin skønsbeføjelse ved bedømmelsen af ansøgningen om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel i forbindelse med afvejningen af fordele og risici ved lægemidlet — med forbehold af muligheden for at genoverveje vurderingen af dette forhold senere i lyset af nye videnskabelige data.
- 188 Særligt for så vidt angår den bevisbyrdeordning, der finder anvendelse i dette system, tilkommer det den virksomhed, der anmoder om en markedsførings-tilladelse for et lægemiddel, at påvise dels effekten af dette, dels at det er uskadeligt, hvilket især baseres på forsøg i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 75/318.
- 189 Senere ved bedømmelsen af ansøgningen om fornyelse af en markedsførings-tilladelse, hvis gyldighedsperiode er begrænset til fem år i medfør af artikel 10, stk. 1, i direktiv 65/65, finder vurderingen af lægemidlet ifølge denne artikel sted på grundlag af de foreliggende oplysninger om lægemiddelovervågning og andre nødvendige oplysninger til kontrol af lægemidler.
- 190 Det fremgår desuden af direktivets artikel 10, stk. 2, at det kun er »[u]nder særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren«, at der kan udstedes en tilladelse, der er gjort afhængig af visse særlige betingelser, med det formål at gennemføre yderligere undersøgelser efter udstedelsen af tilladelsen. Disse særlige afgørelser kan kun træffes af objektive og bevislige grunde, der er anført i fjerde del, afsnit G, i bilaget til direktiv 75/318, dvs. bl.a. når videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt for ansøgeren om markedsføringstilladelse at fremskaffe fuldstændige oplysninger om det pågældende lægemiddels kvalitet, effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug.

- 191 Ud over den særlige situation i artikel 10, stk. 2, i direktiv 65/65 er indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel i denne ordning ikke forpligtet til i tilladelsens gyldighedsperiode at fremkomme med bevis for lægemidlets effekt og/eller uskadelighed. Som Kommissionen har erkendt, påhviler det uomtvisteligt den kompetente myndighed at godtgøre, at en af de alternative betingelser for tilbagekaldelse, ændring eller suspension af en markedsføringstilladelse, der er opregnet i artikel 11 i direktiv 65/65, er opfyldt. I modsætning til det af sagsøgerne anførte kan erkendelsen af, at berettiget tvivl vedrørende et lægemidlets effekt eller uskadelighed i tilfælde af videnskabelig usikkerhed kan retfærdiggøre en sikkerhedsforanstaltning, ikke sidestilles med, at bevisbyrden vendes om.
- 192 Forsigtighedsprincippet foreskriver nemlig, at en markedsføringstilladelse suspenderes eller tilbagekaldes, hvis nye data giver anledning til alvorlig tvivl om sikkerheden ved det pågældende lægemiddel eller dets effekt, når denne tvivl fører til, at lægemidlets risk/benefit-forhold vurderes som værende ugunstigt (jf. ovenfor, præmis 178). Den kompetente myndighed kan i denne forbindelse begrænse sig til i overensstemmelse med den fælles ordning for bevisbyrderegler at fremlægge tungtvejende og afgørende indicier, der uden at lade den videnskabelige usikkerhed ude af betragtning gør det muligt med rimelighed at tvivle på lægemidlets uskadelighed og/eller effekt.
- 193 Desuden henviser de passager i lovgivningen, der angiver den relative karakter af evalueringen af et lægemiddel, i særdeleshed syvende og ottende betragtning til direktiv 75/318, til »hvor langt videnskaben er nået« og »nye opdagelser«. Derudover fremgår det af indledningen til bilaget til direktiv 75/318, at risk/benefit-forholdet skal kontrolleres på baggrund af enhver ændring af data og enhver ny oplysning, der er videregivet til de kompetente myndigheder.

194 Med undtagelse af det særlige tilfælde, hvor den kompetente myndigheder med en udførlig forklaring erkender, at den havde evalueret det undersøgte lægemiddel fejlagtigt i forbindelse med beslutningen om at udstede eller en eventuel beslutning om at opretholde eller forny tilladelsen, er tilbagekaldelsen af en markedsføringstilladelse principielt kun berettiget, hvis forekomsten af en ny, potentiel risiko eller antagelsen om manglende effekt er støttet af nye objektive videnskabelige og/eller medicinske data eller oplysninger. Særligt er anvendelsen af et nyt evalueringskriterium, som der for fremtiden er konsensus om i lægestanden, logisk set kun berettiget i løbet af tilladelsens gyldighedsperiode, hvis denne evaluering støttes på nye data eller oplysninger.

195 Disse krav er fuldt ud i overensstemmelse med nødvendigheden af at sikre det højest mulige beskyttelsesniveau ved forvaltningen af markedsføringstilladelserne for lægemidler. Ansøgeren er nemlig, før en markedsføringstilladelse for et lægemiddel udstedes, forpligtet til at påvise, at lægemidlet har et positivt risk/benefit-forhold. Desuden er gyldighedsperioden for tilladelsen i princippet begrænset til fem år, der kan fornyes. Under disse omstændigheder gør ordningen med forudgående godkendelse det muligt at formode, at det pågældende lægemiddel i mangel af tungtvejende indicier for det modsatte i denne periode har et gunstigt risk/benefit-forhold, dog således at der er mulighed for at suspendere tilladelsen i nødstilfælde. I mangel af sådanne indicier taler nødvendigheden af ikke at begrænse udvalget af tilgængelige lægemidler til behandling af en given lidelse for at bibeholde lægemidlet på markedet for at give mulighed for i hvert tilfælde at ordinere det mest hensigtsmæssige lægemiddel.

### Bedømmelse af de anfægtede beslutninger

196 Først skal udstrækningen af den retslige kontrol afgrænses, før lovligheden af de anfægtede beslutninger vurderes.



- 197 Den fremgangsmåde, der er indført ved artikel 15a i direktiv 75/319, karakteriseres ved den væsentlige rolle, der er tildelt en objektiv og grundig videnskabelig evaluering i CPMP af de pågældende stoffer. Selv om den udtalelse, som dette udvalg afgiver, ikke binder Kommissionen, har den ikke desto mindre en afgørende betydning, hvorfor uregelmæssigheder ved denne udtalelse i givet fald betragtes som en tilsidesættelse af de væsentlige formkrav, der er forbundet med lovligheden af denne institutions beslutning.
- 198 Da Kommissionen ikke er i stand til selv at foretage vurderinger af videnskabelig karakter vedrørende effekten og/eller skadeligheden af et lægemiddel, har den obligatoriske konsultation af CPMP til formål at give Kommissionen de nødvendige videnskabelige vurderinger for at sætte den i stand til med fuldt kendskab til sagen at træffe afgørelse om de foranstaltninger, der er egnede til at sikre et højt sundhedsbeskyttelsesniveau (jf. analogt for så vidt angår kosmetiske produkter Domstolens dom af 25.1.1994, sag C-212/91, Angelopharm, Sml. I, s. 171, præmis 31, 32 og 38, og Rettens dom i sagen Bergaderm og Goupil mod Kommissionen, præmis 64).
- 199 Fællesskabets retsinstanser kan i denne forbindelse være nødsaget til med henblik på vurderingen af lovligheden af en kommissionsbeslutning med hjemmel i artikel 15a i direktiv 75/319 at foretage en efterprøvelse, dels af den formelle lovlighed af CPMP's videnskabelige udtalelse, dels af Kommissionens udøvelse af sit skøn.
- 200 Med hensyn til CPMP's udtalelse kan Retten ikke sætte sin vurdering i stedet for udvalgets. Domstolskontrollen vedrører nemlig kun lovformeligheden af CPMP's virksomhed samt den formelle sammenhæng og begrundelsen af udtalelsen. For så vidt angår sidstnævnte aspekt er Retten alene beføjet til at efterprøve, om udtalelsen indeholder en begrundelse, der gør det muligt at bedømme det grundlag, som den hviler på, og om det er godtgjort, at der foreligger en rationel sammenhæng mellem de lægelige og/eller videnskabelige resultater og de konklusioner, udtalelsen indeholder. Det bemærkes i denne forbindelse, at

CPMP i udvalgets udtalelse skal angive de væsentligste rapporter og sagkyndige vurderinger, som udvalget har støttet sig på, og i tilfælde af betydningsfulde meningsforskelle angive grundene til, at udvalget afviser konklusionerne i de rapporter og sagkyndige vurderinger, der er fremlagt af de berørte virksomheder. Denne forpligtelse gør sig især gældende i tilfælde af videnskabelig usikkerhed. Ved at sikre, at konsultationen af CPMP foregår på en kontradiktorisk og transparent måde, kan det sikres, at der er foretaget en grundig og objektiv videnskabelig evaluering af det pågældende stof, hvilken er baseret på en sammenholdelse af de mest repræsentative videnskabelige påstande med de videnskabelige standpunkter, der er fremført af de berørte farmaceutiske laboratorier (se Rettens dom af 15.12.1999, sag T-27/98, Nardone mod Kommissionen, Sml. FP, s. I-A-267 og II, s. 1293, præmis 30 og 88).

201 For så vidt angår Kommissionens udøvelse af sit skøn bemærkes, at det følger af fast retspraksis, at når en fællesskabsinstitution skal foretage komplicerede vurderinger, har den et vidt skøn, som er underkastet en domstolskontrol, der begrænser sig til at kontrollere, om den omhandlede foranstaltning er åbenbart urigtig eller behæftet med magtfordrejning, og om den kompetente myndighed åbenbart har overskredet grænserne for sit skøn (jf. Domstolens domme i Mondiet-sagen, præmis 32, og i sagen Det Forenede Kongerige mod Kommissionen, præmis 97, og dom af 21.1.1999, sag C-120/97, Upjohn, Sml. I, s. 223, præmis 34).

202 Kommissionen begrundede i den foreliggende sag i de anfægtede beslutninger tilbagekaldelsen af de pågældende markedsføringstilladelser ved i beslutningernes artikel 2 at henvise til CPMP's videnskabelige konklusioner, der er vedlagt udvalgets endelige udtalelser, der er bilagt de nævnte beslutninger.

203 Det fremgår af disse videnskabelige konklusioner, at de anfægtede beslutninger støttes på en negativ vurdering af de pågældende stoffers risk/benefit-forhold som følge af en reevaluering af deres effekt i henhold til et kriterium, der adskiller sig fra det, der blev anvendt i CPMP's udtalelser af 17. juli 1996 vedrørende de

samme stoffer, læst i lyset af udvalgets evalueringsrapport af 18. juli 1996 (jf. ovenfor, præmis 23 og 24). Hvad derimod angår sikkerheden er CPMP i den foreliggende sag af den opfattelse, at risiciene ved de pågældende stoffer ikke er ændret siden 1996, som det klart fremgår af udvalgets videnskabelige konklusioner, og som det bekræftes af Kommissionens erklæringer i den foreliggende tvist. Ved at nævne i disse videnskabelige konklusioner vedrørende dels amfepramon, dels phentermin, at risikoen for hjerteklaplidelser ikke kan udelukkes, begrænser CPMP sig nemlig til at gøre opmærksom på, at det ikke kan påvises, at der ikke er en sådan risiko. Det fremgår desuden udtrykkeligt af udvalgets videnskabelige konklusioner, for så vidt angår samtlige de omhandlede stoffer, at der ikke er tungtvejende indicier, der gør det muligt at antage, at disse øger risikoen for hjerteklaplidelser. I forbindelse med CPMP's bedømmelse af disse stoffers risk/benefit-forhold afvejer udvalget desuden den hævdede manglende effekt ved de nævnte stoffer alene mod de risici, der allerede blev taget i betragtning i 1996.

204 Retten konstaterer, for så vidt angår effekten af disse stoffer, at CPMP allerede i 1996 havde anført, at effekten på lang sigt af de pågældende stoffer ikke var blevet påvist, at der ikke fandtes signifikante data med hensyn til morbiditet eller mortalitet, og at vægten hurtigt steg igen, når den medicinske behandling ophørte. Udvalget har ikke desto mindre erkendt, at vægttabet på 2-5 kg i gennemsnit, der var opnået efter en kortvarig behandling, gjorde det muligt at anerkende deres effekt, og Kommissionen sluttede sig i beslutningen af 9. december 1996 til udvalgets udtalelse. I den foreliggende sag er CPMP's udtalelser af 31. august 1999 og de anfægtede beslutninger, selv om de bryder denne vurdering, støttet på medicinske og videnskabelige data, der er fuldstændigt identiske med dem, der blev taget i betragtning i 1996 for så vidt angår de terapeutiske virkninger af de pågældende stoffer, hvilket Kommissionen i øvrigt har bekræftet.

205 Det er i denne forbindelse imidlertid vigtigt at bemærke, at hverken CPMP i udvalgets endelige udtalelser eller Kommissionen i de anfægtede beslutninger

hævder at basere sig på en vurdering af den risiko, der er acceptabel henset til de terapeutiske virkninger på kort sigt af de omhandlede lægemidler, der er forskellig fra den, der blev foretaget i 1996. Kommissionen har således på intet tidspunkt betvivlet det valg, den havde foretaget i 1996 om at opretholde markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler, idet den begrænsede sig til at ændre produktresuméet. Kommissionen har tværtimod bekræftet det velbegrundede i dette valg på det pågældende tidspunkt.

206 Kommissionen har for at begrunde vedtagelsen af foranstaltninger, der afveg grundlæggende fra dem, der blev vedtaget i 1996, udelukkende gjort anvendelsen af kriteriet om langsigtet effekt af lægemidler i behandlingen af adipositas gældende.

207 Det bemærkes, at dette kriterium ikke er et juridisk kriterium, der supplerer eller ændrer kriteriet vedrørende effekten, som er angivet i artikel 11 i direktiv 65/65, men er et rent videnskabeligt kriterium, der specifikt vedrører evalueringen af lægemidler i behandlingen af adipositas.

208 Kommissionen har desuden bekræftet, at den mulige eksistens af substitutionsstoffer — der henset til de data, der var til rådighed i 1999, i påkommende tilfælde kunne have et mere gunstigt risk/benefit-forhold — ikke er blevet taget i betragtning af CPMP ved evalueringen af de pågældende stoffer, der har været genstand for en fuldstændigt individuel vurdering (jf. ovenfor, præmis 167). Det bemærkes i denne forbindelse, at selv om to nye stoffer til behandling af adipositas, der kan anvendes langsigtet, er blevet nævnt i en forberedende rapport, der er fælles for de tre procedurer, samt i Kommissionens svarskrift i sag T-141/00 (jf. ovenfor, præmis 33 og 166), har hverken CPMP i udvalgets udtalelser eller Kommissionen i de anfægtede beslutninger nævnt disse. I denne forbindelse er der intet forhold i sagen, der muliggør en formodning om, at eksistensen af disse stoffer har øvet indflydelse på anvendelsen i den foreliggende sag af kriteriet om langsigtet effekt.

- 209 Gennemgangen i den foreliggende sag af bl.a. de successive forberedende rapporter, der er udarbejdet inden for rammerne af den administrative procedure vedrørende amfepramon, bekræfter, at CPMP's kursændring for så vidt angår vurderingen af effekten af de pågældende stoffer, følger efter ikrafttrædelsen i juni 1998 af de retningslinjer, som CPMP vedtog allerede i november 1997. For så vidt angår f.eks. amfepramon, var det således tilkendegivet i »pharmacovigilance«-arbejdsgruppens rapport fra maj 1998 og i Picon/Abadie-rapporten af 4. juni 1998, at effekten af dette stof i behandlingen af adipositas ikke havde ændret sig. Første gang evalueringen af de pågældende stoffers risk/benefit-forhold i lyset af CPMP's retningslinjer tages i betragtning, er i det spørgeskema, der blev fremsendt til de berørte virksomheder den 27. juli 1998. Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond-rapporten, der blev udarbejdet i april 1999, konkluderer, at amfepramon mangler effekt henset til, at behandlingsvarigheden ved lægemidler, der indeholder dette stof, er begrænset til en periode på tre måneder, hvilket i henhold til rapporten er uforeneligt med de nuværende retningslinjer, der anbefaler en langsigtet behandling. Endelig har professor Winkler i et arbejdsdokument af 12. april 1999 henvist til CPMP's retningslinjer for at afvise de berørte virksomheders argument om, at ingen nye data vedrørende effekten eller sikkerheden af de pågældende stoffer gjorde det muligt at fravige den udtalelse, som CPMP havde afgivet i 1996 for så vidt angår de samme stoffer. Han gjorde gældende, at der i 1999 var en generel konsensus om, at den terapeutiske effekt i behandlingen af adipositas krævede et betydeligt vægttab på lang sigt (jf. ovenfor, præmis 28-30, 32 og 33). Desuden blev retningslinjerne nævnt blandt den seneste udvikling vedrørende effekten af anoreksika i den østrigske anmodning af 31. august 1998, hvorved sagen blev indbragt for CPMP for så vidt angår bl.a. clobenzorex og de andre stoffer, der er under overvejelse i sagerne T-83/00 — T-85/00 (jf. ovenfor, præmis 61).

- 210 Det er desuden ubestridt, at anvendelsen i den foreliggende sag af et kriterium for vurderingen af de pågældende stoffers effekt, der adskiller sig fra det, der var i kraft i 1996, udelukkende er støttet på den hævdede udvikling af en »konsensus« i lægestanden vedrørende kriteriet for vurdering af effekten af et lægemiddel i behandlingen af adipositas, hvilket Kommissionen har bekræftet gentagne gange

såvel i sit indlæg som under retsmødet (jf. ovenfor, præmis 162 og 164). Denne nye konsensus blev gjort håndgribelig i CPMP's retningslinjer og i de nationale retningslinjer, der er nævnt i CPMP's videnskabelige konklusioner. Hverken disse dokumenter eller CPMP's videnskabelige konklusioner angiver nye videnskabelige data eller oplysninger, der ikke var til rådighed i 1996, og som kan forklare den ovennævnte udvikling.

- 211 Under disse omstændigheder må det konstateres, at den blotte udvikling af et videnskabeligt kriterium eller mere konkret af en god klinisk praksis — dvs. en terapeutisk praksis, der er anerkendt som værende den mest velegnede i lyset af den nuværende videnskabelige viden — om den så har støtte i en »konsensus« i lægestanden, ikke i sig selv kan begrunde tilbagekaldelsen af en markedsførings-tilladelse for et lægemiddel i henhold til artikel 11 i direktiv 65/65, hvis den ikke hviler på nye videnskabelige data eller oplysninger, således som det allerede er fastslået (jf. ovenfor, præmis 192-195).
- 212 Retten konstaterer desuden og under alle omstændigheder, at der hverken af CPMP's retningslinjer eller af de nationale retningslinjer, der er nævnt i CPMP's udtalelse af 31. august 1999, fremgår nye kriterier for vurderingen af et lægemiddels effekt i behandlingen af adipositas.
- 213 Som sagsøgerne har anført, har CPMP i sine retningslinjer udtrykkeligt angivet, at disse skal læses »sammenholdt med bilaget til direktiv 75/318«, og at de som følge heraf angår de kliniske forsøg, hvis resultater nødvendigvis er vedlagt de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, der benyttes til vægtkontrol, der er indgivet i medfør af artikel 4 i direktiv 65/65. Som Kommissionen har erkendt, er det således kun de generelle betragtninger vedrørende behandlingen af adipositas, der er indeholdt i disse retningslinjer, der er relevante i den foreliggende sag.

214 CPMP har ikke i disse generelle betragtninger henvist til kriterier for effekten, der adskiller sig fra dem, der fandt anvendelse i 1996. CPMP har nemlig anført, at adipositas er en kronisk klinisk tilstand, der normalt kræver en behandling på lang sigt for at inducere og opretholde et væggtab. Udvalget anførte desuden, at »behandlingen af adipositas skal være klinisk signifikant og tilstræbe et varigt væggtab for at reducere morbiditeten og mortaliteten, der er forbundet med denne lidelse«. Denne passage, der ifølge de skriftlige bemærkninger, der er fremsendt af Kommissionen efter konsultation af CPMP som svar på et skriftligt spørgsmål fra Retten, bekræfter, at retningslinjerne fastslår kriteriet om langsigtet effekt, der er anvendt i den foreliggende sag, omfatter imidlertid ikke nye elementer i forhold til passagen i evalueringsrapporten af 18. juli 1996, hvori CPMP allerede havde anført følgende:

»Formålet med behandlingen af adipositas skal være at opnå et varigt og klinisk relevant væggtab, der kan reducere de kardiovaskulære risikofaktorer med henblik på at forebygge morbiditet og mortalitet.«

215 CPMP gennemgår i realiteten i udvalgets retningslinjer de forskellige ikke-farmakologiske og farmakologiske terapeutiske muligheder (amfetaminbeslægtede eller serotonerge centralstimulerende anoreksika, orlistat, der var under udvikling, da vedtagelsen af retningslinjerne fandt sted). Det ovenfor citerede uddrag omhandler således samtlige de komplementære terapier til behandling af adipositas. CPMP har i indledningen til udvalgets retningslinjer særligt anført, at farmakoterapien udelukkende betragtes som et supplement til de diætetiske foranstaltninger. For så vidt angår i særdeleshed de amfetaminbeslægtede anoreksika, som de i den foreliggende sag omhandlede stoffer er en del af, har udvalget anført, at »deres stimulerende og euforiserende effekt er blevet forbundet med en risiko for misbrug«. Med hensyn til de centralstimulerende anoreksika mere generelt har udvalget ligeledes bemærket, at »det er blevet påvist, at en behandlingsvarighed på mere end tre måneder og et BMI på mere end 30 kg/m<sup>2</sup> øger risikoen for at udvikle pulmonal hypertension«. Udvalget har imidlertid ikke udledt heraf, at den manglende mulighed for at benytte disse lægemidler kontinuerligt ud over en begrænset periode bevirker, at de er uden effekt.

216 For så vidt angår de tre andre uddrag fra CPMP's retningslinjer, som Kommissionen ligeledes har henvist til — som svar på et spørgsmål fra Retten med henblik på at fastlægge de præcise passager i dette dokument, samt de tre andre retningslinjer, der er henvist til i CPMP's videnskabelige konklusioner, der nævner kriteriet om langsigtet effekt, således som det er blevet anvendt i den foreliggende sag — konstateres, at de ikke fastslår det i den foreliggende sag anvendte kriterium. Da udvalget i afsnittet »Foranstaltninger til vægttab« erklærer, dels at »[e]n anden belysning af omfanget af behandlingens effekt bør tilvejebringes af antallet af personer, der reagerer på diverse former for behandling — med vægttab, der overstiger 10% efter en periode på 12 måneder«, dels at »[e]n opretholdelse af vægttabet eller forebyggelse af en vægtstigning efter at effektniveauet [der ofte observeres efter 5-6 måneders behandling] er opnået, skal ligeledes betragtes som et kriterium for effekt«, har CPMP klart begrænset sig til at angive visse kriterier for vurderingen af et lægemiddels effekt i behandlingen af adipositas, uden at tildele dem eksklusiv karakter. Udvalget havde desuden i samme afsnit først angivet, at »[d]er er blevet observeret signifikante reduktioner af visse risikofaktorer, der er forbundet med adipositas, i tilfælde af vægttab på mindst 5-10% af udgangsvægten«, og at »[p]åvisningen af en signifikant grad af vægttab på mindst 10% af udgangsvægten [...] betragtes som et gyldigt kriterium for effekt i kliniske forsøg, der afprøver ny stoffer mod adipositas«. CPMP berørte udtrykkeligt de kliniske forsøg, der skal udføres med henblik på udstedelsen af en ny markedsførings-tilladelse for et lægemiddel, da udvalget i afsnittet »Strategi og planlægning af kliniske forsøg« anførte følgende: »På nuværende tidspunkt kræves der forsøg, der påviser effekten af behandlingen i mindst et år, men der kræves en mere langsigtet prospektiv undersøgelse af en ansøger, der har til hensigt at påvise effekten af vægttabet på morbiditeten og mortaliteten.« I modsætning til det af Kommissionen anførte er denne sidste anbefaling således uden relevans i den foreliggende sag.

217 Hvad angår de tre nationale retningslinjer, der er nævnt i CPMP's udtalelse af 31. august 1999, har de til formål at præsentere god klinisk praksis i behandlingen af adipositas i lyset af de indsamlede beviser. De passager i disse retningslinjer, som Kommissionen har henvist til som svar på det ovennævnte spørgsmål fra Retten, bestyrker imidlertid ikke yderligere det i den foreliggende sag anvendte kriterium om langsigtet effekt af lægemidlerne.



Uddragene af retningslinjerne fra Royal College of Physicians, der er påberåbt af sagsøgte, fremhæver adipositas' kroniske karakter og angiver, at »[b]ehandlingsprogrammerne skal være langsigtede, og såfremt det er muligt, vare hele livet, og omfatte foranstaltninger til forebyggelse af tilbagefald«. Sådanne programmer henviser klart til samtlige terapier, der anvendes til behandling af denne lidelse. De kan omfatte medicinsk behandling, hvilket imidlertid ifølge beslutningen af 9. december 1996 kun er en supplerende behandling, der kommer i anden række.

- 218 På tilsvarende vis angår passagerne i retningslinjerne fra American Society for Clinical Nutrition, som Kommissionen har henvist til, uomtvisteligt den samlede behandling af adipositas og tager ikke specifikt sigte på vurderingen af lægemidlernes effekt. Det bemærkes i øvrigt i disse retningslinjer, at farmakoterapi udelukkende er en supplerende behandling, der kommer i anden række.

- 219 I de skotske retningslinjer fra november 1996 henviser den indledende definition af begrebet »opretholdelse af vægten«, hvorefter der »[v]ed dette begreb forstås opretholdelse på lang sigt, dvs. mere end to år, af den kropsvægt, der er opnået efter vægttabsperioden [...]«, mere generelt til samtlige terapier, der anvendes til behandling af adipositas. De gør det ikke muligt at konkludere, at opretholdelsen af vægten i en sådan periode er et kriterium for vurderingen af lægemidlernes effekt i behandlingen af adipositas. I afsnittet »Valg af lægemiddel og behandlingsvarighed«, hvori en langsigtet brug af lægemidler er tilsigtet, angives det i retningslinjerne, at en række ældre lægemidler har givet anledning til misbrug, at visse havde en amfetaminbeslægtet virkning, der medførte afhængighed, og at »[g]ruppen, der har ansvaret for opfølgningen af retningslinjerne (Guideline Development Group), finder, at disse lægemidler ikke bør anvendes, så længe de ikke er blevet evalueret særskilt i forbindelse med en længerevarende brug (mere end et år)«. Denne passage, der er påberåbt af Kommissionen, henviser indsat i konteksten således i særdeleshed til evalueringen af de undersøgte stoffers bivirkninger i forbindelse med en længerevarende brug. Det

var forinden i samme afsnit i retningslinjerne angivet, at den ovennævnte gruppe var af den opfattelse, at begrænsningen af en farmakoterapi til en maksimal periode på tre måneder var uhensigtsmæssig, og at en fortsat terapi kunne være berettiget samtidig med, at det udtrykkeligt bemærkedes, at dette spørgsmål imidlertid fortsat var diskutabelt. Disse retningslinjer gør det således ikke muligt at udlede, at der som hævdet findes en lægevidenskabelig konsensus om et kriterium om langsigtet effekt, således som det er blevet anvendt i den foreliggende sag. Desuden angives der ikke nye data eller oplysninger i retningslinjerne, der ikke var til rådighed i 1996, som begrundelse for det uhensigtsmæssige i en medicinsk behandling, der er begrænset til tre måneder.

220 Under disse omstændigheder er artikel 11 i direktiv 65/65 i mangel af nye videnskabelige data eller oplysninger vedrørende vurderingen af de pågældende stoffers effekt til hinder for, at de kompetente myndigheder bryder den positive vurdering af de pågældende stoffers effekt, der var blevet afgivet i 1996. Det følger heraf, at de anfægtede beslutninger under alle omstændigheder tilsidesætter denne artikel.

221 De anfægtede beslutninger bør annulleres for så vidt angår de lægemidler, der markedsføres af sagsøgerne.

### Sagsomkostninger

222 I henhold til procesreglementets artikel 87, stk. 2, pålægges det den tabende part at betale sagens omkostninger, hvis der er nedlagt påstand herom. Kommissionen har tabt sagen og bør derfor pålægges at betale sagsomkostningerne, herunder omkostningerne i forbindelse med sagerne om foreløbige forholdsregler, i overensstemmelse med sagsøgernes påstand herom.

På grundlag af disse præmisser

udtaler og bestemmer

RETTEN (Anden Udvidede Afdeling)

- 1) Kommissionens beslutninger af 9. marts 2000 (K(2000) 452, K(2000) 453 og K(2000) 608) annulleres for så vidt angår de lægemidler, der markedsføres af sagsøgerne.
- 2) Kommissionen bærer sagens omkostninger, herunder omkostningerne i forbindelse med sagerne om foreløbige forholdsregler.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Afsagt i offentligt retsmøde i Luxembourg den 26. november 2002.

H. Jung

R.M. Moura Ramos

Justitssekretær

Formand for Anden Udvidede Afdeling

II - 5030

## Indhold

Relevante retsregler .....	II-4951
Direktiv 65/65/EØF .....	II-4951
Direktiv 75/318/EØF .....	II-4953
Direktiv 75/319/EØF .....	II-4954
Fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler .....	II-4957
Tvistens faktiske omstændigheder .....	II-4958
Kommissionens beslutning K(96) 3608 endelig udg./1 af 9. december 1996 .....	II-4960
Beslutning K(2000) 453 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som indeholder amfepramon, anfægtet i sagerne T-74/00, T-76/00 og T-141/00 .....	II-4965
Beslutning K(2000) 452 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som indeholder phentermin, anfægtet i sagerne T-132/00 og T-137/00 .....	II-4972
Beslutning K(2000) 608 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som bl.a. indeholder clobenzorex, fenproporex og norpseudoephedrin, anfægtet i sagerne T-83/00, T-84/00 og T-85/00 .....	II-4975
Retsforhandlinger .....	II-4978
Parternes påstande .....	II-4981
Retlige bemærkninger .....	II-4985
1. Anbringendet om Kommissionens manglende kompetence til at vedtage de anfægtede beslutninger .....	II-4986
Parternes anbringender og argumenter .....	II-4986
Rettens bemærkninger .....	II-4992
Den juridiske ordning for markedsføringstilladelserne, der er omhandlet i de anfægtede beslutninger under hensyn til principperne om overgangsordninger ..	II-4992
Den juridiske rækkevidde af diskussionen om indvirkningen af beslutningen af 9. december 1996 .....	II-4994
Hvilken myndighed har kompetence til at træffe afgørelse efter udtalelse fra CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319 .....	II-4996
Subsumption af de nationale markedsføringstilladelser, der er harmoniseret af medlemsstaterne efter udtalelse fra CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319 .....	II-5003
	II - 5031

2. Fortolkning af betingelserne i artikel 11 i direktiv 65/65 for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser for lægemidler .....	II-5006
Sammenfatning af parternes argumenter .....	II-5006
Rettens bemærkninger .....	II-5011
Kriterierne for tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse og bevisbyrdeordningen .....	II-5011
— Iagttagelse udelukkende af overvejelser vedrørende sundhedsbeskyttelsen i beslutninger vedrørende godkendelse af lægemidler .....	II-5012
— Reevaluering af risk/benefit-forholdet i lyset af nye data .....	II-5013
— Bevisbyrdeordningen i forbindelse med forsigtighedsprincippet .....	II-5014
Bedømmelse af de anfægtede beslutninger .....	II-5019
Sagsomkostninger .....	II-5029