

**FÖRSTAINSTANSRÄTTENS DOM**  
(andra avdelningen i utökad sammansättning)  
den 26 november 2002 \*

I de förenade målen T-74/00, T-76/00, T-83/00—T-85/00, T-132/00, T-137/00 och T-141/00,

**Artegodan GmbH**, Lüchow (Tyskland), företrätt av advokaten U. Doepner, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande i mål T-74/00,

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

**Essential Nutrition Ltd**, Brough (Förenade kungariket),

**Hoechst Marion Roussel Ltd**, Denham (Förenade kungariket),

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

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

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

\* Rättegångsspråk: tyska, engelska och franska.

Sanova Pharma GmbH, Wien (Österrike),

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

företrädna av advokaterna B. Sträter och M. Ambrosius, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande i mål T-76/00,

Schuck GmbH, Schwaig (Tyskland), företrätt av advokaterna B. Sträter och M. Ambrosius, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande i mål T-83/00,

Laboratórios Roussel L.<sup>da</sup>, Mem Martins (Portugal), företrätt av advokaterna B. Sträter och M. Ambrosius, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande i målen T-84/00 och T-85/00,

Laboratoires Roussel Diamant SARL, Puteaux (Frankrike), företrätt av advokaterna B. Sträter och M. Ambrosius, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande i mål T-84/00,

Roussel Iberica SA, Barcelona (Spanien), företrätt av advokaterna B. Sträter och M. Ambrosius, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande i mål T-85/00,

**Gerot Pharmazeutika GmbH, Wien (Österrike), företrätt av advokaten K. Grigkar, med delgivningsadress i Luxemburg,**

sökande i mål T-132/00,

**Cambridge Healthcare Supplies Ltd, Norfolk (Förenade kungariket), företrätt av D. Vaughan och K. Bacon, båda barrister, och S. Davis, sollicitor, med delgivningsadress i Luxemburg,**

sökande i mål T-137/00,

**Laboratoires pharmaceutiques Trenker SA, Bryssel, företrätt av advokaterna L. Defalque och X. Leurquin, med delgivningsadress i Luxemburg,**

sökande i mål T-141/00,

mot

**Europeiska gemenskapernas kommission, företrädd av H. Støvlbæk och R. Wainwright, båda i egenskap av ombud, biträdda av advokaten B. Wägenbaur, med delgivningsadress i Luxemburg,**

svarande,

angående en talan om ogiltigförklaring av kommissionens beslut av den 9 mars 2000 om återkallande av godkännande för försäljning av humanläkemedel som innehåller ämnet amfepramon vad avser målen T-74/00, T-76/00 och T-141/00 (K(2000) 453), humanläkemedel som bland annat innehåller ämnena norpseudoefedrin, clobenzorex och fenproporex (K(2000) 608) vad avser målen T-83/00—T-85/00 och humanläkemedel som innehåller ämnet fentermin (K(2000) 452) vad avser målen T-132/00 och T-137/00,

meddelar

FÖRSTAINSTANSRÄTTEN  
(andra avdelningen i utökad sammansättning)

sammansatt av ordföranden R.M. Moura Ramos samt domarna V. Tiili,  
J. Pirrung, P. Mengozzi och A.W.H. Meij,  
justitiesekreterare: byrådirektören D. Christensen,

med hänsyn till det skriftliga förfarandet och efter förhandlingen den 7  
och 8 maj 2002,

följande

**Dom**

**Tillämpliga bestämmelser**

*Direktiv 65/65/EEG*

- 1 Den 26 januari 1965 antog rådet direktiv 65/65/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT 22, 1965, s. 369; svensk specialutgåva, område 13, volym 1, s. 67), vilket har ändrats vid flera tillfällen, bland annat genom rådets direktiv 83/570/EEG av den 26 oktober 1983 (EGT L 332, s. 1;

svensk specialutgåva, område 13, volym 13, s. 163), och rådets direktiv 93/39/EEG av den 14 juni 1993 (EGT L 214, s. 22; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 178) (nedan i ändrad lydelse kallat direktiv 65/65). I artikel 3 i detta direktiv omnämns principen enligt vilken ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den ansvariga myndigheten i medlemsstaten meddelat godkännande för försäljning i enlighet med nämnda direktiv eller om godkännande har meddelats i enlighet med rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EGT L 214, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 158).

- 2 För att få ett godkännande för försäljning enligt artikel 3 i direktiv 65/65 krävs det enligt artikel 4 att den som skall svara för försäljningen ansöker hos den ansvariga myndigheten i medlemsstaten. Enligt artikel 5 skall godkännande enligt artikel 3 inte meddelas, om det framgår att den farmaceutiska specialiteten är skadlig vid normal användning eller att terapeutisk effekt saknas, eller inte har dokumenterats tillfredsställande av sökanden, eller att produktens sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med deklARATIONEN. Godkännande skall inte heller meddelas om de uppgifter och den dokumentation som bifogats inte är i överensstämmelse med artikel 4. När det godkännande för försäljning som avses i artikel 3 har meddelats, skall de ansvariga myndigheterna i ifrågakvarande medlemsstat enligt artikel 4b i direktiv 65/65 informera den som skall ansvara för att läkemedlet släpps ut på marknaden om den av dem godkända sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som avses i artikel 4 andra stycket punkt 9, vars innehåll definieras i artikel 4a.
- 3 I artikel 10.1 i direktiv 65/65 föreskrivs att godkännandet skall gälla i fem år och kunna förnyas en femårsperiod i taget, efter det att den ansvariga myndigheten granskat en dokumentation som särskilt skall innehålla uppgifter om läkemedelsbiverkningar och annan information av betydelse för kontrollen av läkemedlet.

4 I artikel 11 första stycket i direktiv 65/65 föreskrivs följande:

”Den ansvariga myndigheten i medlemsstaten skall tillfälligt dra in eller återkalla tillståndet till försäljning av läkemedel, om produkten visas vara skadlig vid normal användning eller om den visar sig sakna terapeutisk effekt eller om sammansättningen till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt saknas, om det kan fastställas att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.”

5 Enligt artikel 21 i direktiv 65/65 får ett godkännande för försäljning av ett läkemedel inte vägras, tillfälligt dras in eller återkallas annat än på de grunder som fastställts genom detta direktiv.

### *Direktiv 75/318/EEG*

6 I rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och provningsplaner för undersökning av läkemedel (EGT L 147, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 4, s. 86), vilket har ändrats vid flera tillfällen, bland annat genom direktiv 83/570 och direktiv 93/39 (nedan i ändrad lydelse kallat direktiv 75/318), fastställs gemensamma regler för utförandet av de undersökningar som avses i artikel 4 andra stycket punkt 8 i direktiv 65/65. Vidare anges vilka uppgifter som måste följa med ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel enligt artikel 4 andra stycket punkterna 3, 4, 6, och 7.

- 7 Sjunde respektive åttonde skälet i detta direktiv har följande lydelse:

”Begrepp sådana som skadlighet och terapeutisk effekt i artikel 5 i direktivet 65/65/EEG kan endast bedömas i förhållande till varandra och har endast en relativ betydelse, beroende på utvecklingen av den vetenskapliga kunskapen och den avsedda användningen av läkemedlet. Av den dokumentation som skall medfölja ansökan om försäljningstillstånd skall framgå i vad mån terapeutiska effekter uppväger de potentiella riskerna. Om så inte är fallet måste ansökan avslås.

Bedömningen av skadlighet och terapeutisk effekt kan komma att ändras som en följd av nya upptäckter, varför normer och provningsplaner måste ändras med vissa mellanrum för att anpassas till vetenskapliga framsteg.”

### *Direktiv 75/319/EEG*

- 8 Genom kapitel III (artiklarna 8—15c) i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, s. 13; svensk specialutgåva, område 13, volym 4, s. 98), vilket har ändrats vid flera tillfällen, bland annat genom direktiv 83/570 och direktiv 93/39 (nedan i ändrad lydelse kallat direktiv 75/319), inrättades ett förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning (artikel 9) och skiljeförfaranden på gemenskapsnivå.

- 9 I nämnda direktiv anges uttryckligen att ett ärende kan hänskjutas till Kommittén för farmaceutiska specialiteter (nedan kallad KFS) vid Europeiska läkemedelsmyndigheten för tillämpning av ett förfarande enligt artikel 13 i fall där en medlemsstat, vid det förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning som avses i artikel 9 i direktiv 75/319, finner skäl att anta att läkemedlet, om det tilläts, skulle kunna medföra risk för människors hälsa och medlemsstaterna inte når en överenskommelse inom den föreskrivna fristen (artikel 10 i nämnda direktiv), i fall där olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande godkännande för försäljning eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av nationella godkännanden (artikel 11) samt i särskilda fall då gemenskapens intressen berörs (artikel 12). Vidare anges uttryckligen att förfarandena enligt artiklarna 13 och 14 skall tillämpas vid ändring eller återkallande, tillfälligt eller slutgiltigt, av godkännanden för försäljning som har meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III (artikel 15 och 15a). Slutligen föreskrivs i artikel 15b att artikel 15 och 15a analogt skall gälla läkemedel som godkänts av medlemsstaterna efter yttrande från KFS som har avgivits före den 1 januari 1995 enligt artikel 4 i rådets direktiv 87/22/EEG av den 22 december 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas åtgärder vad gäller meddelande av försäljningstillstånd för högteknologiska läkemedel på marknaden, särskilt sådana som framställts genom bioteknologi (EGT L 15, s. 38). Förfarandena enligt artiklarna 12 och 15a i direktiv 75/319 är av särskilt intresse i förevarande fall.
- 10 I artikel 12 i direktiv 75/319 anges följande:

”Medlemsstaterna, kommissionen, den sökande eller innehavaren av godkännandet för försäljning får i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till [KFS] för tillämpning av förfarandet i artikel 13, innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats enligt [det system för säkerhetsövervakning som föreskrivs i] kapitel Va.



Den berörda medlemsstaten eller kommissionen skall klart definiera den fråga som hänskjuts till kommittén för behandling och underrätta den som är ansvarig för att läkemedlet släpps ut på marknaden om detta.

Medlemsstaterna och den som är ansvarig för att läkemedlet släpps ut på marknaden skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga.”

11 I artikel 15a i direktiv 75/319 föreskrivs följande:

”1. Om en medlemsstat finner att det av hänsyn till skyddet av människors hälsa är nödvändigt att ändra villkoren i ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, eller att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla det, skall denna medlemsstat utan dröjsmål hänskjuta ärendet till [KFS] för tillämpning av förfarandet i artikel 13—14.

2. Utan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 12, får medlemsstaten i undantagsfall, då skyndsamma åtgärder är av avgörande betydelse för skyddet av människors hälsa tillfälligt förbjuda försäljning och användning av läkemedlet inom dess territorium i avvaktan på det definitiva beslutet. Medlemsstaten skall senast följande vardag underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.”

12 I artikel 13 i direktiv 75/319 finns bestämmelser om förfarandet inför KFS, som skall avge ett motiverat yttrande. Enligt artikel 13.5 skall Europeiska läkemedelsmyndigheten överlämna KFS slutliga yttrande till medlemsstaterna, kommis-

sionen och den som är ansvarig för att läkemedlet släpps ut på marknaden tillsammans med en rapport om prövningen av läkemedlet, i vilken skälen till beslutet anges. I artikel 14 i direktivet finns bestämmelser om beslutsförfarandet på gemenskapsnivå. Enligt artikel 14.1 första stycket skall kommissionen inom 30 dagar efter det att den mottagit KFS yttrande utarbeta ett förslag till beslut i fråga om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen. I artikel 14.1 tredje stycket anges följande: "Om förslaget till beslut i undantagsfall inte överensstämmer med [Europeiska läkemedels]myndighetens yttrande, skall kommissionen även bifoga en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet." Det slutliga beslutet fattas enligt beslutsförfarandet i artiklarna 5 och 7 i rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter (EGT L 184, s. 23). Under detta förfarande biträds kommissionen av Ständiga kommittén för humanläkemedel, som inrättades genom artikel 2b i direktiv 75/318.

### *Gemenskapsregler för humanläkemedel*

- 13 Samtliga direktiv avseende humanläkemedel som styr det så kallade decentraliserade gemenskapsförfarandet, bland annat direktiven 65/65, 75/318 och 75/319, har kodifierats genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, s. 67; nedan kallat humanläkemedelsreglerna). Rätten finner i förevarande fall skäl att beakta humanläkemedelsreglerna även om de inte var i kraft när de omtvistade besluten antogs. Eftersom bestämmelserna i direktiven 65/65 och 75/319 återges som en mer strukturerad helhet utan att ändras i humanläkemedelsreglerna, kan en systematisk analys av bestämmelserna i kapitel III i sistnämnda direktiv göras inom ramen för humanläkemedelsreglerna.

## Bakgrund till tvisten

- 14 Sökandena innehar godkännanden för försäljning, som ursprungligen meddelades av de behöriga nationella myndigheterna, av läkemedel som innehåller hungerdämpande "amfetaminliknande" ämnen. Dessa centralt verkande — det vill säga på det centrala nervsystemet verkande — hungerdämpande preparat ökar mättnadskänslan och används i vissa medlemsstater sedan flera år tillbaka för behandling av fetma.
- 15 Sökandena i målen T-74/00, T-76/00 och T-141/00 innehar godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller amfepramon. Sökandena i målen T-83/00, T-84/00 och T-85/00 innehar godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller norpseudoefedrin, clobenzorex respektive fenproporex. Sökandena i målen T-132/00 och T-137/00 innehar godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller fentermin.
- 16 Den 9 mars 2000 antog kommissionen med stöd av artikel 15a i direktiv 75/319 tre beslut (nedan kallade de omtvistade besluten) om återkallande av godkännande för försäljning av humanläkemedel som innehåller fentermin (beslut K(2000) 452), amfepramon (beslut K(2000) 453) respektive ämnena clobenzorex, fenbutrazat, fenproporex, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrin, fenmetrazin, fendimetrazin och propylhexedrin (beslut K(2000) 608). I artikel 1 i respektive beslut anger kommissionen att medlemsstaterna skall återkalla "det nationella godkännandet för försäljning som anges i artikel 3.1 i direktiv 65/65... rörande de läkemedel [som innehåller det undersökta ämnet eller de undersökta ämnena], som anges i bilaga I" till beslutet. I artikel 2 i respektive beslut motiverar kommissionen återkallandet genom att hänvisa till den vetenskapliga sammanfattning som finns bifogad till KFS slutliga yttrande av den 31 augusti 1999 avseende ämnet eller ämnena i fråga och som även finns bifogad till beslutet (bilaga II). I artikel 3 i respektive beslut föreskrivs att de berörda medlemsstaterna skall följa beslutet inom 30 dagar efter dagen för anmälan.

- 17 De hungernedsättande preparat som avses i nämnda beslut hade tidigare varit föremål för kommissionens beslut K(96) 3608 slutlig/1 av den 9 december 1996 om godkännande för försäljning av humanläkemedel som innehåller följande ämnen: clobenzorex, norpseudoefedrin, fentermin, fenproporex, mazindol, amfepramon, fendimetrazin, fenmetrazin, mefenorex (nedan kallat beslutet av den 9 december 1996) efter det att ett yttrande hade inhämtats från KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319 (se nedan punkterna 20—25). De omtvistade besluten antogs efter en omprövning av nämnda ämnen enligt artikel 15a i samma direktiv på begäran av flera medlemsstater.
- 18 Sökandena har till svar på en skriftlig fråga från förstainstansrätten uppgivit att giltighetstiden på fem år, som anges i artikel 10.1 i direktiv 65/65, för godkännandena för försäljning av vissa av de läkemedel som sökandena saluförde och som avses i de omtvistade besluten hade löpt ut innan besluten antogs. Under förhandlingen har sökandena dock klargjort att förfaranden för att förnya nämnda godkännanden pågick vid de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i fråga när de omtvistade besluten antogs. Förfarandena avbröts till följd av de omtvistade besluten. Enligt tillämpliga nationella bestämmelser var godkännandena för försäljning sålunda fortfarande giltiga i väntan på att beslut skulle fattas med anledning av ansökningarna om förnyelse. Kommissionen har inte bestridit dessa uppgifter.
- 19 Vid förhandlingen har sökandena emellertid tillagt att de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna under tiden har verkställt de omtvistade besluten genom att antingen tillfälligt eller slutgiltigt återkalla godkännandena för försäljning av de läkemedel som är i fråga i förevarande fall. Till svar på en fråga från förstainstansrätten har sökandena bekräftat att läkemedlen i fråga, för det fall de omtvistade besluten skulle ogiltigförklaras på grund av att kommissionen saknade behörighet, endast skulle kunna saluföras igen om de behöriga nationella myndigheterna fattade positiva beslut.

*Kommissionens beslut K(96) 3608 slutlig/1 av den 9 december 1996*

- 20 Den 17 maj 1995 hänsköt Förbundsrepubliken Tyskland en fråga till KFS i enlighet med artikel 12 i direktiv 75/319 vari man gav uttryck för sina farhågor avseende den risk som var förenad med vissa centralt verkande hungerdämpande preparat. Frågan avsåg dels "amfetaminliknande" hungerdämpande preparat, som sökandena saluför, vilka ökar neurotransmissionen på neurotransmittornivå (katekolaminer) och vanligtvis har en stimulerande effekt, dels "serotonin-påverkande" hungerdämpande preparat, som verkar genom att mer serotonin frigörs och serotoninupptagningen hämmas och som inte har någon stimulerande eller euforiserande verkan. Den behöriga nationella myndigheten misstänkte att nämnda läkemedel orsakade primär pulmonal arteriell hypertoni.
- 21 KFS inledde ett förfarande enligt artikel 13 i direktiv 75/319 för att undersöka dessa två kategorier av hungerdämpande preparat.
- 22 Dr Le Courtois analyserade de hungerdämpande preparatens nytto-/riskförhållande i en vetenskaplig utvärdering av den 5 februari 1996. Därvid tog han å ena sidan upp risken för "oftast dödlig" primär pulmonal arteriell hypertoni samt den omständigheten att de hungerdämpande preparaten i kombination med diet leder till en viktminskning med tre till fyra kilo och "ofta skrivs ut i estetiskt syfte till unga kvinnor som egentligen inte lider av fetma". Dr Le Courtois drog slutsatsen att det fanns skäl att vidta åtgärder för att begränsa användningen av hungerdämpande preparat, eftersom "de risker som användningen av hungerdämpande preparat är förenad är uppenbart större än den terapeutiska nyttan" om sådana åtgärder inte vidtogs. Å andra sidan framhöll Dr Le Courtois följande: "När fetman är så allvarlig att den minskar patientens förväntade livslängd är det nödvändigt med farmakologisk behandling som en del av en helhetsbehandling i vilken diet, psykoterapi och träning ingår. De hungerdämpande preparaten utgör idag den enda tillgängliga farmakologiska behandlingen, varför de fyller en

funktion vid behandling av fetma.” Sammanfattningsvis förordade Dr Le Courtois en harmonisering av vissa uppgifter i sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper med avseende på läkemedlen i fråga. .

- 23 Den 17 juli 1996 avgav KFS tre slutliga yttranden avseende amfepramon, fentermin respektive den tredje gruppen av ”amfetaminliknande” ämnen i fråga, vilken bland annat består av clobenzorex, fenproporex och norpseudoefedrin. KFS rekommenderade att godkännandena för försäljning skulle kvarstå men undergå ett antal ändringar beträffande sammanfattningarna av produkternas viktigare egenskaper med avseende på de läkemedel som innehåller nämnda ämnen.
- 24 KFS förklarade i sin utvärdering av den 18 juli 1996 avseende samtliga hungerdämpande preparat bland annat att den internationella studie av primär pulmonal arteriell hypertoni som hade varit föremål för en rapport av den 7 mars 1995 hade visat att det fanns ett orsakssamband mellan intag av hungerdämpande preparat och förekomsten av primär pulmonal arteriell hypertoni. Risken för primär pulmonal arteriell hypertoni ökade enligt KFS om behandlingen pågick under längre tid än tre månader. KFS klargjorde att de rapporterade fallen visade att ”det rör sig om en klasseffekt” som avsåg samtliga hungerdämpande preparat. Vad beträffar ämnenas effektivitet uppgav KFS att en kortvarig behandling ledde till en genomsnittlig viktnedgång med två till fem kilo, att någon långsiktig effektivitet inte hade visats och att en viktökning följde omedelbart efter det att medicineringen avbröts. Under dessa omständigheter ansåg KFS att de hungerdämpande preparaten hade ett fördelaktigt nytto-/risk-förhållande på villkor att sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper ändrades med avseende på läkemedlen i fråga.
- 25 Förfarandet ledde till att beslutet av den 9 december 1996 antogs, vilket uttryckligen gjordes med stöd av artikel 14 i direktiv 75/319. I enlighet med KFS yttranden av den 17 juli 1996 ålade kommissionen de berörda medlemsstaterna

att ändra vissa kliniska uppgifter i den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som hade godkänts när godkännandena för försäljning av läkemedlen i fråga meddelades. Kommissionen föreskrev att följande kliniska uppgifter skulle anges:

### ”Terape[utiska indikationer

Tilläggssterapi till diet, för patienter med obesitas och ett kroppsvikts (body mass index (BMI) på  $30 \text{ kg/m}^2$  eller högre, och som inte svarar på enbart en relevant vikt-reducerande metod.

Notera: endast korttidseffekter avseende viktreduktion har visats. Inga signifikanta data på påverkan på morbiditet och mortalitet är ännu tillgängliga.”

### ”Dosering och administrationssätt

Det rekommenderas att behandlingen utförs under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av obesitas....

Behandling av obesitas skall utföras med helhetssyn på patienten inkluderande diet, medicinska och psykoterapeutiska metoder....

Behandlingstidens längd är 4—6 veckor och skall inte överskrida tre månader.”

”Kontraindikationer

- Pulmonell arteriell hypertension
  
- Allvarlig arteriell hypertension
  
- Nuvarande eller tidigare sjukdomshistoria med kardiovaskulär eller [c]erebrovaskulär sjukdom
  
- Nuvarande eller tidigare sjukdomshistoria med psykisk sjukdom inkluderande anorexia nervosa och depression.
  
- Risk för läkemedelsmissbruk, känd alkoholism.
  
- Barn under 12 år.

Kombinationsbehandling med andra centralt verkande aptitnedsättande läkemedel är kontraindicerat beroende på den ökade risken för pulmonell arteriell hypertension med möjlig dödlig utgång.”



## ”Speciella varningar och försiktighetsregler för användning

Fall av allvarlig, ofta dödlig, pulmonell arteriell hypertension, har rapporterats för patienter som har erhållit aptitnedsättande läkemedel av samma typ... En epidemiologisk studie har visat att intag av aptitnedsättande medel är... starkt associerat med en ökad risk för denna typ av biverkan. Mot bakgrund av denna sällsynta, men allvarliga risk, [krävs] noggran[t iakttagande av indikationer] och behandlingstidens längd...”

## ”Biverkningar

... pulmonell arteriell hypertension... Symtom på eller ökad ansträngnings-dyspné är vanligtvis det första kliniska tecknet och kräver omedelbart avbrytande av behandlingen och undersökning på specialistklinik...

[E]ffekter [på det centrala nervsystemet]:

— långvarig användning av [dessa ämnen] är förknippad med risk för farmakologisk toleransutveckling, beroende och utsättningsreaktioner

— de vanligaste biverkningarna som beskrivits är: psykotiska reaktioner eller psykos, depression, nervositet, agitation, sömnsvårigheter och yrsel

— konvulsioner har rapporterats

Kardio-vaskulära effekter:

- de mest rapporterade reaktionerna är takykardi, palpitationer, hypertoni, prekardialsmärta
  
- sällsynta fall av kardio-vaskulära eller cerebro-vaskulära biverkningar har rapporterats för patienter behandlade med aptitnedsättande läkemedel. Speciellt stroke, angina pectoris, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och hjärtstillestånd har rapporterats.”

*Beslut K(2000) 453 om återkallande av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller amfepramon, vilket är omtvistat i målen T-74/00, T-76/00 och T-141/00*

- 26 Genom skrivelse till KFS av den 7 november 1997 anmälde det belgiska ministeriet för social-, hälso- och miljöfrågor flera fall av funktionsrubbningsar i hjärtklaffarna som hade iakttagits hos patienter som behandlades med läkemedel som innehöll fenfluramin, antingen som enda behandling eller tillsammans med läkemedel som innehöll fentermin och amfepramon. Ett förfarande enligt artikel 15a i direktiv 75/319 hade redan inletts den 22 oktober 1997 med avseende på fenfluramin och dexfenfluramin. Den belgiska regeringen begärde därför att ett sådant förfarande skulle inledas med avseende på amfepramon och fentermin.

- 27 Den 19 november 1997 inledde KFS ett förfarande enligt artikel 13 i direktiv 75/319 med avseende på amfepramon när det används som enda behandling.
- 28 Den 12—14 maj 1998 diskuterades utkastet till en första vetenskaplig rapport angående amfepramon (Picon/Abadie-rapporten) i arbetsgruppen för säkerhetsövervakning, som var sammansatt av nationella experter på läkemedelsövervakning och som hade till uppgift att ge KFS råd i frågor om läkemedelssäkerhet (övervakning av läkemedel). Arbetsgruppen drog följande slutsats i sin rapport till KFS: ”Något orsakssamband mellan uppkomsten av hjärtklaffsfel och användning av amfepramon har inte kunnat påvisas. Vid en jämförelse med KFS tidigare yttrande framgår att effektiviteten inte har förändrats. Nyttoriskförhållandet för läkemedel som innehåller amfepramon kvarstår oförändrat.”
- 29 I Picon/Abadie-rapporten av den 4 juni 1998 angavs följande:

”Det finns inga kliniska, epidemiologiska eller experimentella bevis för något som helst samband mellan amfepramon och uppkomsten av hjärtklaffsfel. Amfepramonets effektivitet vid behandling av fetma har inte förändrats...”

- 30 Genom skrivelser av den 27 juli 1998 gav KFS innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehöll amfepramon och fentermin tillfälle att yttra sig angående bland annat läkemedlets nytto-/riskförhållande mot bakgrund av innehållet i ”Note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control” (riktlinjer för kliniska studier av läkemedel som används vid viktkontroll, nedan kallade KFS riktlinjer), som KFS hade godkänt i december 1997 och som hade trätt i kraft i juni 1998.

- 31 Vid sitt sammanträde den 17 september 1998 beslutade KFS att fortsätta de två förfarandena avseende amfepramon respektive fentermin särskilt men samtidigt med det förfarande som hade inletts samma dag med avseende på bland annat clobenzorex, fenproporex och norpseudoefedrin (se nedan punkt 62). I sin rapport av den 31 augusti 1999 avseende fentermin (se nedan punkt 55) motiverade KFS detta beslut med att läkemedlen endast utgjorde en av faktorerna vid behandlingen av fetma och med att samtliga ämnen i fråga hade samma farmakologiska egenskaper och samma indikationer.
- 32 En ny rapport upprättades i april 1999 som komplement till Picon/Abadie-rapporten (Castot/Fosset Martinetti/Saint-Raymond-rapporten). I sistnämnda rapport drogs följande slutsats:

”Amfepramon uppfyller inte kriterierna för en effektiv behandling av fetma. På grund av risken för vanebildning och fysiskt beroende får amfepramon endast användas under perioder som understiger tre månader, vilket strider mot rekommendationen långvarig behandling i nuvarande riktlinjer. Eftersom terapeutisk effektivitet saknas och på grund av de risker som en långvarig behandling (längre än tre månader) är förenad med har amfepramon ett negativt nytto-/riskförhållande.”

- 33 Den 12 april 1999 gav professor Winkler in ett arbetsdokument till medlemmarna i KFS. I dokumentet erinrades det om den negativa bedömning av nytto-/riskförhållandet för ämnena i fråga som hade gjorts vid utvärderingarna av amfepramon (se ovan), av fentermin (se nedan punkt 47 och följande punkter) och av clobenzorex, fenproporex och norpseudoefedrin (se nedan punkt 61 och följande punkter). Vidare innehöll dokumentet en sammanfattning av de muntliga yttrandena från de berörda innehavarna av godkännande för försäljning. Vad särskilt beträffar ämnenas effektivitet framgick det av arbetsdokumentet att de berörda innehavarna av godkännande för försäljning inom ramen för en första muntlig fråga hade givits tillfälle att inkomma med uppgifter för att visa att ämnena i fråga kunde leda till antingen en långsiktig viktminskning

och därmed en terapeutisk nytta (det vill säga en minskning av morbiditet och mortalitet eller en förbättring av livskvaliteten) eller en kortsiktig viktminskning med långsiktiga fördelar inom ramen för ett program för behandling av fetma. I nämnda dokument avvisade professor Winkler vidare det argument som hade framförts av innehavarna av godkännande för försäljning och som avsåg bristen på ny utveckling vad beträffar de ifrågavarande ämnenas säkerhet och effektivitet. Med hänvisning till KFS riktlinjer och till de nya nationella riktlinjerna åberopade professor Winkler utvecklingen av bedömningskriterierna till stöd för påståendet att det rådde "allmän konsensus" om att behandling av fetma kräver en avsevärd och långsiktig viktminskning (under mer än ett år). De läkemedel som innehöll sådana ämnen var därför effektiva endast om de kunde användas långvarigt eller om deras kortvariga användning medförde en avsevärd och varaktig viktminskning. Dessutom anförde professor Winkler att utsläppandet på marknaden av nya farmaceutiska ämnen, nämligen orlistat och sibutramin, vilka är uppenbart lämpade för långvarig behandling, bekräftade att området för hungerdämpande preparat hade förändrats under de senaste åren. Slutligen uppgav professor Winkler att två nya studier, nämligen den av professor Rottiers genomförda så kallade Trenker-studien avseende amfepramon (år 1999) och den av professor Caterson m.fl. genomförda studien avseende fentermin, vilka syftade till att visa att nämnda ämnen var långsiktigt effektiva, saknade relevans.

- 34 Den 22 april 1999 rekommenderade KFS i sitt yttrande (CPMP/969/99) om den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller amfepramon att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel skulle återkallas.
- 35 Sökandena överklagade yttrandet till KFS enligt artikel 13.4 andra meningen i direktiv 75/319.
- 36 I en rapport av den 17 augusti 1999 angående amfepramon rekommenderade professorerna Garattini och de Andres-Trelles, vilka var rapportör respektive medrapportör vid överklagandeförfarandet, att läkemedel som innehöll amfepramon skulle dras in från marknaden. De framhöll bland annat att de mycket

stora riskerna kunde godtas om de kompenserades av fördelar. Om den förväntade nyttan nästan saknade betydelse, kunde ingen potentiellt avsevärd risk godtas.

37 Den 27 augusti 1999 föreslog sökandena att kompletterande kliniska försök skulle utföras avseende amfepramon.

38 I sitt slutliga yttrande av den 31 augusti 1999 (CPMP/2163/99) avslög KFS sökandenas överklaganden och rekommenderade med stöd av en analys av nytto-/riskförhållandet att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehöll amfepramon skulle återkallas.

39 I sin vetenskapliga sammanfattning som bifogades yttrandet uppgav KFS följande:

”Terapeutisk effekt för behandling av fetma kräver en betydande och långsiktig minskning av kroppsvikten (minst ett år). Detta är grundat på sammanlagd vetenskaplig kunskap som vunnits under åren och fastställts i aktuella medicinska rekommendationer. Detta avspeglas i [KFS riktlinjer,] i... den skotska vägledningen (1996), [i] en vägledning från Royal College of Physicians (1998) och i en vägledning från American Society for Clinical Nutrition (1998).”

40 KFS uppgav att amfepramon, enligt de flesta av de tillgängliga studierna avseende ämnet, tillsammans med en lågkaloridiet medförde större viktminskning än placebo. Medeleffekten var emellertid blygsam och aldrig mer än 5,1 kg oavsett behandlingstidens längd. Vidare hade inga särskilda effekter på erkända riskfaktorer vid fetma påvisats. En snabb viktökning hade dessutom inträtt så snart behandlingen hade avbrutits, och det fanns inga kontrollerade studier som visade att en begränsad kortsiktig effekt gav någon klinisk nytta i ett anti-fetmaprogram.

Den så kallade Trenker-studien angående amfepramon bevisade inte effekten av behandling med amfepramon under tolv månader, dels på grund av det låga antal patienter som deltog i studien (29 patienter i amfepramongruppen), det höga antal patienter som hoppade av (25 procent) och avsaknaden av balans i grupperna, dels på grund av den blygsamma viktminskningen. KFS drog följande slutsats:

”Vad gäller effekten skall sammanfattningsvis sägas att trots att fetma idag anses vara en kronisk störning och dess behandling skall vara föremål för en långsiktig strategi, så har amfepramon endast visat sig bidra till en blygsam kortsiktig viktminskning vars relevans för sjukdomens utgång är oviss och obevisad. Dess långsiktiga effekter förblir obevisade.”

41 Vad beträffade ämnets säkerhet erinrade KFS i huvudsak om de oönskade verkningar som redan hade beaktats i beslutet av den 9 december 1996.

42 Vad särskilt beträffade risken för primär pulmonal arteriell hypertoni erinrade KFS om att kommittén i sina yttranden av den 17 juli 1996 (se ovan punkterna 23 och 24) med stöd av den internationella studien av primär pulmonal arteriell hypertoni ansåg att risken för primär pulmonal arteriell hypertoni kan bero på en klasseffekt hos amfetaminliknande medel. Uppgifter i en senare publikation visade emellertid att studien i detta hänseende inte var övertygande. KFS uppgav att ”[f]lera fall av primär [pulmonal arteriell hypertoni] med amfepramon har rapporterats spontant” och konstaterade följande:

”[I] brist på tydligare epidemiologiska bevis kan inte en ökad risk för [pulmonal arteriell hypertoni] med behandling av amfepramon för tillfället varken stödjas eller vederläggas.”

- 43 Efter att ha uppgivit att det fanns 25 spontana rapporter om hjärtklaffåkommor kopplade till användning av amfepramon, främst i kombination med fenfluramin eller dexfenfluramin drog KFS följande slutsats:

”Det förefaller som om amfepramon som monoterapi inte ökar risken för hjärtklaffåkommor men risken kan inte, vilket är vanligt då det saknas specifikt utformade epidemiologiska studier, kategoriskt uteslutas.”

- 44 Beträffande nytto-/riskförhållande gjorde KFS följande bedömning: ”På grundval av tillgängliga bevis för [amfepramonets] effekt är det inte längre möjligt att anse att amfepramon har en terapeutisk effekt vid behandling av fetma eller (följaktligen) att dess nytta/riskförhållande är positivt.”

- 45 I en avvikande mening av den 31 augusti 1999 som bifogades KFS slutliga yttrande uttalade sig fyra medlemmar av kommittén, professor Hildebrandt, Dr Haase, professor Odlind och Dr Sjöberg, för att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehöll amfepramon skulle återkallas tillfälligt och inte slutgiltigt, eftersom ”fetma utgör ett betydande hälsoproblem”. Medlemmarna framhöll dels att ingen ny allvarlig oro avseende säkerheten hade uppkommit efter KFS yttrande av den 17 juli 1996, dels att det inte fanns några uppgifter avseende amfepramonets långsiktiga effektivitet. De ansåg särskilt att det var nödvändigt med hänsyn till ”nyligen utgivna riktlinjer om behandling av fetma” att utföra kliniska undersökningar för att under en lång tid (mer än ett år) inhämta uppgifter om ämnets effektivitet och säkerhet.

- 46 Den 9 mars 2000 antog kommissionen det omtvistade beslutet K(2000) 453.



*Beslut K(2000) 452 om återkallande av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller fentermin, vilket är omtvistat i målen T-132/00 och T-137/00*

- 47 Den 19 november 1997 inledde KFS ett förfarande enligt artikel 13 i direktiv 75/319 med avseende på fentermin när det används som enda behandling, till följd av anmälan från det belgiska ministeriet för social-, hälso- och miljöfrågor (se ovan punkt 26).
- 48 I sin rapport om fentermin som upprättades under sammanträdet den 12—14 maj 1998, under vilket medrapportören professor Hildebrandt presenterade sitt utkast till vetenskaplig rapport, drog arbetsgruppen för läkemedelsövervakning samma slutsats som för amfepramon (se ovan punkt 28), nämligen den att bedömningen av ämnets effektivitet inte hade förändrats efter KFS yttrande av den 17 juli 1996.
- 49 I sin slutliga vetenskapliga rapport om fentermin av den 12 april 1999 drog medrapportören slutsatsen att ämnet hade ett ”icke tillfredsställande” nytto-/riskförhållande. Angående fördelarna uppgav han att fenterminets effektivitet som tilläggsbehandling av fetma hade visats i ett litet antal studier där ett relativt litet antal patienter hade ingått, vilka inte uppfyllde befintliga kriterier. Viktminskningen var blygsam, och det fanns inga uppgifter om fenterminets långsiktiga verkningar eller om huruvida viktminskningen bestod. De flesta av de grundläggande krav som angavs i KFS riktlinjer var således inte uppfyllda.
- 50 Samma dag mottog medlemmarna i KFS det ovannämnda (punkt 33) arbetsdokumentet av professor Winkler.

- 51 Den 22 april 1999 rekommenderade KFS i sitt yttrande (CPMP/969/99) angående fentermin att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller ämnet skulle återkallas. Sökandena överklagade yttrandet till KFS.
- 52 Genom en skrivelse av den 13 augusti 1999 föreslog innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller fentermin vidare att kliniska försök skulle utföras avseende ämnets långsiktiga effektivitet.
- 53 I en rapport av den 17 augusti 1999 angående fentermin rekommenderade professorerna Garattini och de Andres-Trelles, vilka var rapportör respektive medrapportör vid överklagandeförfarandet, att dessa godkännanden för försäljning skulle återkallas. De framhöll bland annat att det bästa tillgängliga beviset för fenterminets effektivitet vid långvarig användning (men bara under 36 veckor) fanns i rapporten av Dr Munro m.fl. från år 1968. Enligt denna studie var viktminskningen dock mindre än tio procent av den ursprungliga vikten. Vidare rörde viktminskningen endast en liten andel av patienterna och tenderade att minska med behandlingens varaktighet. Viktökningen efter avslutad behandling kunde dessutom vara så stor att vikten kom att överstiga ursprungsvikten. Det fanns inga studier avseende behandlingar på mer än 36 veckor. De tillgängliga resultaten utgjorde inte ett tillräckligt bevis för fenterminets långsiktiga effektivitet.
- 54 I sitt slutliga yttrande angående fentermin av den 31 augusti 1999 rekommenderade KFS att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehöll nämnda ämne skulle återkallas eftersom det hade att ofördelaktigt nytto-/riskförhållande. Till stöd anförde kommittén huvudsakligen samma motivering som den hade anfört i sitt slutliga yttrande angående amfepramon (se ovan punkterna 39—44). De två yttrandena ledde till liknande avvikande meningar (se ovan punkt 45).
- 55 I sin vetenskapliga sammanfattning som bifogades det slutliga yttrandet angående fentermin och i sin rapport av den 31 augusti 1999 angående nämnda ämne

erinrade KFS inledningsvis om att terapeutisk effekt enligt de senaste riktlinjerna förutsatte en betydande och långsiktig minskning av kroppsvikten (under minst ett år). Vad mer specifikt beträffade fentermin uppgav kommittén att ”endast en blygsam viktminskning [kunde] åstadkommas” med nämnda ämne enligt ett antal kortvariga studier. Inga studier förelåg rörande fentermins effekt på riskfaktorer vad gäller fetma. Den nya studie som vissa innehavare av godkännande för försäljning hade åberopat gav ingen ytterligare relevant information. En snabb viktökning hade dessutom inträtt så snart behandlingen hade avbrutits, och det fanns inga kontrollerade studier som visade att en begränsad kortsiktig effekt gav någon klinisk nytta i ett anti-fetmaprogram. KFS drog därför slutsatsen att fentermin saknade effektivitet med en motivering som liknade den som användes för amfepramon (se ovan punkt 40 *in fine*).

- 56 Vad beträffade säkerheten erinrade KFS även om de oönskade verkningar av ämnena i fråga som kommissionen redan hade beaktat i sitt beslut av den 9 december 1996.
- 57 Vad beträffade risken för primär pulmonal arteriell hypertoni medgav KFS dock att fentermin inte ingick som ett av de undersökta medlen i den internationella studien av primär pulmonal arteriell hypertoni, som KFS hade grundat sitt yttrande av den 17 juli 1996 på, och att det ”därför saknas formella bevis från epidemiologiska studier”. KFS uppgav att flera fall kopplade till fentermin hade rapporterats och att ”en ökad risk för [primär pulmonal arteriell hypertoni] inte [kunde] uteslutas” i brist på bevis för att det saknades samband mellan fentermin och denna affektion.
- 58 Vad beträffade risken för hjärtklaffåkommor uppgav KFS att Food and Drug Administration (amerikanska livsmedels- och läkemedelsverket, nedan kallat FDA) år 1997 rapporterade om flera fall av hjärtklaffåkommor hos patienter som behandlades med fenfluramin och fentermin samtidigt och fem fall av hjärtklaffåkommor förknippade med fentermin som enda behandling. I två fall var behandlingstiden mindre än tre månader. I Europeiska unionen hade endast tio

fall (i Belgien), förknippade med kombinerad användning av fentermin och andra hungerdämpande preparat, meddelats till systemen för säkerhetsövervakning. KFS drog följande slutsats: ”[Ä]ven om det inte finns bevis för att anse att fentermin ökar risken för hjärtklaffåkommor kan en sådan hypotes för tillfället inte uteslutas.”

- 59 Liksom för amfepramon (se ovan punkt 44) drog KFS slutsatsen att fentermin hade ett ofördelaktigt nytto-/riskförhållande på grund av avsaknaden av effektivitet.
- 60 Den 9 mars 2000 antog kommissionen det omtvistade beslutet K(2000) 452.

*Beslut K(2000) 608 om återkallande av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller bland annat clobenzorex, fenproporex och norpseudoefedrin, vilket är omtvistat i målen T-83/00, T-84/00 och T-85/00*

- 61 Det österrikiska ministeriet för arbets-, hälso- och socialfrågor uppgav i en skrivelse till KFS av den 31 augusti 1998 till följd av den ovannämnda anmälan till kommittén av frågan om fentermin och amfepramon (punkt 26) att clobenzorex, fenbutrazat, fenproporex, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrin, fenmetrazin, fendimetrazin och propylhexedrin tillhörde samma slags amfetaminliknande hungerdämpande preparat. Ministeriet tillade att det var troligt att samtliga dessa ämnen hade samma egenskaper och samma biverkningar och begärde att KFS skulle avge ett motiverat yttrande enligt artikel 15a i direktiv 75/319 avseende samtliga läkemedel som innehåller nämnda ämnen. Ministeriet påpekade att den senaste utvecklingen avseende de hungerdämpande preparatens effektivitet (det vill säga KFS beslut angående nya läkemedel mot fetma, KFS riktlinjer och de hjärtklaffsfel som den belgiska regeringen hade anmält) motiverade en omvärdering av ämnenas nytto-/riskförhållande.

- 62 Den 17 september 1998 inledde KFS ett förfarande enligt artikel 13 i direktiv 75/319 avseende de ämnen som den österrikiska begäran avsåg.
- 63 Rapportören och medrapportören presenterade vetenskapliga utvärderingar angående nämnda ämnen. Den 12 april 1999 mottog medlemmarna i KFS det ovannämnda (punkt 33) arbetsdokumentet av professor Winkler.
- 64 Den 22 april 1999 rekommenderade KFS i ett yttrande angående ämnena i fråga att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller sådana ämnen skulle återkallas. Sökandena överklagade yttrandet till KFS.
- 65 Den 27 augusti 1999 föreslog sökandena att kompletterande kliniska försök skulle utföras i enlighet med ”KFS senaste riktlinjer”.
- 66 I sitt slutliga yttrande av den 31 augusti 1999 (CPMP/2164/99) avslog KFS sökandenas överklaganden och rekommenderade med stöd av en analys av nytto-/riskförhållandet att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehöll bland annat clobenzorex, fenproporex och norpseudoefedrin skulle återkallas. Yttrandet var föremål för en avvikande mening som liknade de som bifogades till yttrandena avseende amfepramon respektive fentermin (se ovan punkt 45).
- 67 I sin vetenskapliga sammanfattning som bifogades nämnda yttrande erinrade KFS i huvudsak, med samma formuleringar som i kommitténs yttrande angående

amfepramon och fentermin (se ovan punkterna 39 och 55), om att terapeutisk effekt vid behandling av fetma enligt de senaste riktlinjerna förutsatte en betydande och långsiktig minskning av kroppsvikten under minst ett år.

- 68 KFS uppgav att mycket få dubbelblinda placebostudier hade visat att amfetaminrelaterade ämnen kunde minska kroppsvikten åtminstone för en kort period i begränsad grad. Med högre doser var en tydligare viktörlust möjlig, men med betydande biverkningar. Tolerans utvecklades på några veckors behandling. En snabb viktökning hade dessutom inträtt så snart behandlingen hade avbrutits, och det fanns inga kontrollerade studier som visade att en begränsad kortsiktig effekt gav någon klinisk nytta i ett anti-fetmaprogram. På grund av risken för att de undersökta ämnena skulle leda till beroende hade det inte kunnat genomföras några studier som visade huruvida ämnena ledde till en långsiktig viktminskning över tre månader. KFS drog slutsatsen att de undersökta ämnena med hänsyn till aktuell vetenskaplig kunskap och "medicinska rekommendationer" för behandling av fetma saknade terapeutisk effekt vid behandling i högst tre månader. Användning under en längre period av dessa läkemedel var inte relevant, eftersom en terapeutisk behandling som överstiger tre månader inte kunde komma i fråga.
- 69 Vad beträffade de undersökta ämnenas säkerhet erinrade KFS om de oönskade verkningar som redan hade angivits i beslutet av den 9 december 1996.
- 70 Vad särskilt beträffade risken för primär pulmonal arteriell hypertoni uppgav KFS, liksom angående amfepramon (se ovan punkt 42), att den internationella

studien av primär pulmonal arteriell hypertoni, som kommittén hade åberopat i sitt yttrande av den 17 juli 1996 till stöd för slutsatsen att det fanns en sådan risk, enligt senare publicerade uppgifter inte var övertygande i detta avseende. Kommittén uppgav följande beträffande denna risk: ”[KFS] drog slutsatsen att med hänsyn till data från den spontana rapporteringen och i brist på ytterligare epidemiologiska bevis kan en ökad risk för primär pulmonal arteriell hypertoni kopplad till dessa aktiva innehållsämnen inte uteslutas.”

- 71 Vad slutligen beträffade hjärtklaffåkommor uppgav KFS att det inte fanns några rapporterade fall för de ämnen som utvärderades i förfarandet i fråga. KFS konstaterade att tillgängliga data inte gav några bevis för en koppling mellan hjärtklaffåkommor och intag av dessa ämnen.
- 72 Liksom för amfepramon och fentermin drog KFS slutsatsen att de undersökta ämnena hade ett ofördelaktigt nytto-/riskförhållande på grund av avsaknaden av effektivitet (se ovan punkt 44).
- 73 Den 9 mars 2000 antog kommissionen beslut K(2000) 608.

## Förfarandet

- 74 Sökandena har, genom ansökningar som inkom till förstainstansrättens kansli den 30 mars, den 3 april, den 6 april, den 17 maj, den 22 maj respektive den 25 maj 2000 väckt talan i förevarande mål.

- 75 Sökandena gjorde genom särskilda handlingar, som inkom till förstainstansrättens kansli samma dag som yrkandena rörande huvudsaken, åtta framställningar om uppskov med verkställigheten av de tre omtvistade besluten.
- 76 Förstainstansrättens ordförande förordnade genom beslut av den 28 juni 2000 i mål T-74/00 R, Artegodan mot kommissionen (REG 2000, s. II-2583) om uppskov med verkställigheten av beslut K(2000) 453 vad gäller sökanden Artegodan. Beslutet om uppskov med verkställigheten överklagades inte.
- 77 Förstainstansrättens ordförande förordnade även om uppskov med verkställigheten av de tre omtvistade besluten vad gäller sökandena genom beslut av den 19 oktober 2000 i mål T-141/00 R, Trenker mot kommissionen (REG 2000, s. II-3313), samt genom sex andra beslut av den 31 oktober 2000 i mål T-76/00 R, Bruno Farmaceutici m.fl. mot kommissionen (REG 2000, s. II-3557), i mål T-83/00 R II, Schuck mot kommissionen (REG 2000, s. II-3585), i mål T-84/00 R, Roussel och Roussel Diamant mot kommissionen (REG 2000, s. II-3591), i mål T-85/00 R, Roussel och Roussel Iberica mot kommissionen (REG 2000, s. II-3613), i mål T-132/00 R, Gerot Pharmazeutika mot kommissionen (REG 2000, s. II-3635) och i mål T-137/00 R, Cambridge Healthcare Supplies mot kommissionen (REG 2000, s. II-3653). Dessa sju beslut överklagades av kommissionen. Domstolens ordförande upphävde förstainstansrättens beslut och avlog ansökningarna om interimistiska åtgärder genom beslut av den 11 april 2001 i mål C-459/00 P(R), kommissionen mot Trenker (REG 2001, s. I-2823), i mål C-471/00 P(R), kommissionen mot Cambridge Healthcare Supplies (REG 2001, s. I-2865), i mål C-474/00 P(R), kommissionen mot Bruno Farmaceutici m.fl. (REG 2001, s. I-2909), i mål C-476/00 P(R), kommissionen mot Schuck (REG 2001, s. I-2995), i mål C-477/00 P(R), kommissionen mot Roussel och Roussel Diamant (REG 2001, s. I-3037), i mål C-478/00 P(R), kommissionen mot Roussel och Roussel Iberica (REG 2001, s. I-3079) och i mål C-479/00 P(R), kommissionen mot Gerot Pharmazeutika (REG 2001, s. I-3121).
- 78 I det ovannämnda målet T-74/00 R, Artegodan mot kommissionen, begärde kommissionen, genom en ansökan som inkom till förstainstansrättens kansli den 20 april 2001, att förstainstansrättens ordförandes ovannämnda beslut av den 28 juni 2000 skulle upphävas enligt artikel 108 i förstainstansrättens rättegångsregler. Förstainstansrättens ordförande ogillade ansökan genom beslut



av den 5 september 2001 (REG 2001, s. II-2367). Kommissionen överklagade sistnämnda beslut den 13 november 2001. Genom beslut av den 14 februari 2002 i mål C-440/01 P(R) (REG 2002, s. I-1489) upphävde domstolen nämnda beslut av den 5 september 2001 och ovannämnda beslut av den 28 juni 2000, varmed uppskovet med verkställigheten det omtvistade beslutet K(2000) 453 upphörde att gälla med avseende på Artegodan.

- 79 Sökanden i mål T-141/00 begärde i ansökan att sistnämnda mål skulle förenas med mål T-76/00. Ordföranden på andra avdelningen beslutade den 23 juli 2001, efter att ha hört samtliga parter, att målen T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 och T-141/00 skulle förenas vad gäller det muntliga förfarandet och domen.
- 80 Genom beslut av den 14 mars 2002 hänsköt förstainstansrätten målen till andra avdelningen i utökad sammansättning enligt artikel 51.1 i förstainstansrättens rättegångsregler.
- 81 Ordföranden på andra avdelningen i utökad sammansättning beslutade den 25 april 2002, efter att ha hört samtliga parter, att ovannämnda mål och mål T-147/00 skulle förenas vad gäller det muntliga förfarandet.
- 82 Efter det att referenten hade avgett sin rapport beslutade förstainstansrätten (andra avdelningen i utökad sammansättning) att inleda det muntliga förfarandet. Som en åtgärd för processledning anmodades parterna att besvara vissa skriftliga frågor från förstainstansrätten och att inkomma med vissa handlingar. Parterna efterkom begäran.
- 83 Parterna utvecklade sin talan och svarade på förstainstansrättens frågor vid förhandlingen som hölls den 7 och den 8 maj 2002. Under förhandlingen hördes även de sakkunniga som biträdde parterna, bland annat på begäran av parterna.

## Parternas yrkanden

84 Sökanden i mål T-74/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

- ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 453 av den 9 mars 2000,
  
- i andra hand ogiltigförklara beslutet till den del Tyskland genom artikel 1 jämförd med bilaga I i beslutet förpliktas att återkalla godkännandet för försäljning av sökandens läkemedel ”Tenuate Retard”, som innehåller amfepramon,
  
- förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

85 Sökandena i mål T-76/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

- ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 453 av den 9 mars 2000,
  
- i andra hand ogiltigförklara beslutet till den del Belgien, Danmark, Tyskland, Förenade kungariket, Frankrike, Italien, Luxemburg, Österrike och Spanien genom artikel 1 jämförd med bilaga I i beslutet förpliktas att återkalla

godkännandena för försäljning av sökandenas läkemedel som innehåller amfepramon,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

86 Sökanden i mål T-141/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 453 av den 9 mars 2000,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

87 Sökanden i mål T-83/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 608 av den 9 mars 2000,

— i andra hand ogiltigförklara beslutet till den del Tyskland genom artikel 1 jämförd med bilaga I i beslutet förpliktas att återkalla godkännandena för försäljning av sökandenas läkemedel som innehåller norpseudoefedrin,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

88 Sökandena i mål T-84/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 608 av den 9 mars 2000,

— i andra hand ogiltigförklara beslutet till den del Frankrike och Portugal genom artikel 1 jämförd med bilaga I i beslutet förpliktas att återkalla godkännandena för försäljning av sökandenas läkemedel som innehåller clobenzorex,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

89 Sökandena i mål T-85/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 608 av den 9 mars 2000,

— i andra hand ogiltigförklara beslutet till den del Spanien och Portugal genom artikel 1 jämförd med bilaga I i beslutet förpliktas att återkalla godkännandena för försäljning av sökandenas läkemedel som innehåller fenproporex,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

90 Sökanden i mål T-132/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 452 av den 9 mars 2000,

— i andra hand ogiltigförklara beslutet till den del Österrike genom artikel 1 jämförd med bilaga I i beslutet förpliktas att återkalla godkännandena för försäljning av sökandenas läkemedel ”Adipex Retard-Kapseln”, som innehåller fentermin,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

91 Sökanden i mål T-137/00 har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara kommissionens beslut K(2000) 452 av den 9 mars 2000,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

92 Svaranden i de åtta förenade målen har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogilla talan,

— förplikta sökandena att ersätta rättegångskostnaderna.

### Rättsfrågan

93 Sökandena har till stöd för sina yrkanden om ogiltigförklaring åberopat en rad grunder som förstainstansrätten klassificerar och delar in enligt följande: För det första saknade kommissionen enligt sökandena behörighet. För det andra åsidosatte kommissionen enligt sökandena artiklarna 11 och 21 i direktiv 65/65, artikel 15a i direktiv 75/319, principerna om förbud mot retroaktivitet, om rättssäkerhet och om proportionalitet samt väsentliga formföreskrifter. Vidare gjorde den en uppenbart oriktig bedömning samt gjorde sig skyldig till maktmissbruk. För det tredje har sökandena åberopat en påstådd ändring av föremålet för talan i det skiljedomsförfarande som inleddes på begäran av Belgien. För det fjärde har fristerna i artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319 åsidosatts. För det femte har de berörda företagens rätt att yttra sig åsidosatts. För det sjätte har vissa bestämmelser i direktiv 75/318 åsidosatts. För det sjunde har motiveringsskyldigheten åsidosatts.

## 1. *Grunden att kommissionen saknade behörighet att anta de omtvistade besluten*

### *Parternas grunder och argument*

- <sup>94</sup> Samtliga sökande har gjort gällande att kommissionen saknade behörighet att anta de omtvistade besluten. De har gjort gällande att godkännandena för försäljning av läkemedlen i fråga är rent nationella, varför artikel 15a i direktiv 75/319 inte kan utgöra en giltig rättslig grund för att anta nämnda beslut. Enligt nämnda artikel har en medlemsstat nämligen endast rätt att inleda beslutsförfarandet på gemenskapsnivå enligt artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319 avseende godkännanden som har meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III i nämnda direktiv.
- <sup>95</sup> Sökandena har i detta avseende framhållit att det finns tre förfaranden för godkännande för försäljning av läkemedel i gemenskapen: förfarandet för godkännande av de behöriga nationella myndigheterna enligt artikel 3.1 i direktiv 65/65, det decentraliserade gemenskapsförfarandet, som inrättades genom kapitel III i direktiv 75/319, och slutligen det centraliserade gemenskapsförfarandet, som inrättades genom förordning nr 2309/93.
- <sup>96</sup> I motsats till vad kommissionen har gjort gällande leder den omständigheten att de nationella godkännandena för försäljning i fråga har kompletterats med beslutet av den 9 december 1996 efter ett förfarande enligt artikel 12 i direktiv 75/319 i förevarande fall inte till slutsatsen att de har meddelats med stöd av bestämmelserna i kapitel III i nämnda direktiv och att de därför omfattas av tillämpningsområdet för artikel 15a.

- 97 I beslutet av den 9 december 1996 ändrade kommissionen endast vissa uppgifter i sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper. Även om nämnda beslut delvis skulle anses ha harmoniserat godkännandena för försäljning av läkemedlen i fråga, kan en sådan harmonisering inte likställas med att ett godkännande för försäljning har meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III i direktiv 75/319.
- 98 Sökandena i målen T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00 och T-141/00 har gjort gällande att det klart framgår av artikel 15a i direktiv 75/319 att det skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå som föreskrivs i artikeln endast kan tillämpas beträffande godkännanden för försäljning som har meddelats enligt det förfarande för ömsesidigt erkännande som avses i artikel 9 i nämnda direktiv. Enligt systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 syftar artikel 15a till att säkerställa att den harmonisering som sker då ett godkännande för försäljning meddelas genom ömsesidigt erkännande skall bestå om en medlemsstat senare finner det nödvändigt att ändra eller återkalla godkännandet för försäljning av folkhälsoskäl. I detta system är godkännanden för försäljning som inte har varit föremål för ömsesidigt erkännande rent nationella och kan sålunda inte under några omständigheter vara föremål för ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå med stöd av nämnda artikel.
- 99 Sökanden i mål T-74/00 anser att artikel 15a i direktiv 75/319 avser godkännanden för försäljning som har meddelats genom ömsesidigt erkännande enligt artikel 9 i direktivet eller genom de förfaranden som föreskrivs i artiklarna 10 respektive 11 i nämnda direktiv. KFS rådgivning enligt artikel 12 i samma direktiv kan däremot inte leda till ett ”godkännande som meddelats enligt bestämmelserna i [kapitel III]”.
- 100 Sökanden i mål T-137/00 anser för sin del att det genom artikel 15 och 15a i direktiv 75/319 har inrättats obligatoriska skiljedomsförfaranden i de fall där ett godkännande för försäljning har meddelats genom ömsesidigt erkännande eller efter hänskjutande till KFS enligt artiklarna 10, 11 eller 12 i samma direktiv. Sökanden har gjort gällande att ”meddelandet av godkännande för försäljning i



viss mån redan har harmoniserats” genom KFS medverkan. Det är därför logiskt att godkännandet för försäljning endast kan ändras eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallas genom ett enhetligt beslut i gemenskapen. Medlemsstaterna behåller däremot sin behörighet att ändra eller tillfälligt eller slutgiltigt återkalla ett godkännande för försäljning som har meddelats efter ett rent nationellt förfarande, även om detta godkännande tidigare har ändrats efter ett yttrande av KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319. De har därvid möjlighet att hänskjuta frågan till KFS för ett rådgivande yttrande enligt artiklarna 11 och 12 i nämnda direktiv.

- 101 Sökandena i målen T-74/00 och T-137/00 har till stöd för sina respektive uppfattningar gjort gällande att artikel 12 i direktiv 75/319 inte gör det möjligt att göra ens en delharmonisering av de nationella godkännandena för försäljning. Nämnda artikel ger nämligen inte kommissionen någon rätt att anta tvingande beslut. I likhet med i artiklarna 10 och 11 i samma direktiv föreskrivs det i artikel 12 uttryckligen endast rådgivning av KFS enligt förfarandet i artikel 13 i direktivet. Beslutet av den 9 december 1996 är således rättsstridigt och kan inte utgöra grunden för en behörighet för kommissionen med stöd av artikel 15a i nämnda direktiv.
- 102 Till svar på en fråga av förstainstansrätten under förhandlingen har samtliga sökande erinrat om att det föreskrivs uttryckligen i artikel 15 och 15a i direktiv 75/319 att förfarandena enligt artiklarna 13 och 14 i samma direktiv skall tillämpas. I detta sammanhang är det inte ett redaktionellt förbiseende att det i artiklarna 10, 11 och 12 i direktiv 75/319 inte hänvisas till beslutsförfarandet i artikel 14, vilket framgår av den strikt identiska utformningen av de motsvarande artiklarna i humanläkemedelsreglerna.
- 103 Sökanden i mål T-74/00 har dessutom anfört att förfarandet i artikel 15a i direktiv 75/319, med hänsyn till bland annat föremålet för och syftet med nämnda artikel, inte är ”analogt” tillämpligt i fall där nationella godkännanden för försäljning delvis har ändrats enligt artikel 12 i nämnda direktiv. Inom ramen

för förfarandet för ömsesidigt erkännande enligt artikel 9 i direktivet skall nämligen samtliga upplysningar och handlingar som avses i artikel 4, 4a och 4b i direktiv 65/65 — vilka har givits in till den behöriga myndigheten i en medlemsstat för att få ett nationellt godkännande för försäljning — enligt artikel 9.1 i direktiv 75/319 vidarebefordras till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater av vilka ett erkännande av det ursprungliga nationella godkännandet har begärts. Det är enligt sökanden medlemsstaternas ”samstämmiga undersökning” av denna gedigna dokumentation som motiverar skiljedomsförfarandet enligt artikel 15a i direktiv 75/319. Någon sådan motivering finns inte i fall där ett rent nationellt godkännande för försäljning har ändrats enligt artikel 12 i nämnda direktiv.

104 Kommissionen har avfärdat sökandenas argumentation. Kommissionen anser att det framgår av lydelsen i artikel 15a i direktiv 75/319, vilken uttryckligen avser godkännanden som har meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III — som innehåller artiklarna 8—15b —, att artikeln inte bara avser godkännanden för försäljning som har meddelats enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande enligt artikel 9 i samma direktiv, utan även omfattar godkännanden för försäljning som har harmoniserats enligt artikel 12 i nämnda direktiv.

105 En teleologisk tolkning av artikel 15a i direktiv 75/319 bekräftar dessutom enligt kommissionen att ett godkännande för försäljning som har harmoniserats enligt artikel 12 i direktivet omfattas av tillämpningsområdet för artikel 15a. I likhet med artikel 15 och 15b i samma direktiv syftar nämligen artikel 15a till att, till skydd för folkhälsan och för att bevara den inre marknaden, undvika att unilaterala nationella åtgärder vidtas i strid med en enhetlig utvärdering av vissa läkemedel eller läkemedelsgrupper.

106 Syftet med artikel 15a hindrar enligt kommissionen en restriktiv tolkning som utesluter delharmonisering från artikelns tillämpningsområde. Kommissionen har i detta avseende erinrat om att den i punkt 7 i sitt meddelande 98/C 229/03 av den 22 juli 1998 om gemenskapsförfarande för godkännande för försäljning av läkemedel (EGT C 229, s. 4) angav följande: ”Principen om att uppnådd

harmonisering måste bibehållas är... inte begränsad till produkter som har varit föremål för ömsesidigt godkännande. [Principen] täcker... också alla andra fall där en sammanfattning av produktens viktigare egenskaper är helt eller delvis harmoniserad genom ett gemenskapsförfarande.”

- 107 I förevarande fall harmoniserades nationella godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller de ämnen som avses i de omtvistade besluten enligt kommissionen delvis på europeisk nivå genom beslutet av den 9 december 1996, vilket grundades på artikel 12 i direktiv 75/319, genom att medlemsstaterna ålades att avsevärt ändra sammanfattningarna av produktens viktigare egenskaper avseende dessa läkemedel. Den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som avses i artikel 4a i direktiv 65/65 utgör nämligen det verkliga föremålet för ett godkännande för försäljning av ett läkemedel. De kliniska uppgifterna i denna sammanfattning utgör enligt artikel 4a punkt 5 i direktivet det mest direkta medlet för att säkerställa skyddet för folkhälsan i enlighet med det huvudsakliga syftet med direktiv 65/65 (första skälet). Godkännandena avseende läkemedlen i fråga i förevarande fall ändrades således avsevärt och ”avgörande” genom beslutet av den 9 december 1996.
- 108 Kommissionen har i detta avseende bestridit sökandenas påstående att godkännandena för försäljning av läkemedlen i fråga inte harmoniserades genom kommissionens beslut av den 9 december 1996, eftersom det inte föreskrivs i artikel 12 i direktiv 75/319 att beslutsförfarandet enligt artikel 14 i nämnda direktiv skall tillämpas. Kommissionen har gjort gällande att ett enda förfarande inrättades genom artiklarna 13 och 14 i direktivet, eftersom det föreskrivs i artikel 14.1 att kommissionen skall utarbeta ett förslag till beslut efter det att den mottagit KFS yttrande, vilket skall ges in till kommissionen enligt artikel 13.5.
- 109 Vid förhandlingen har kommissionen till svar på en fråga från förstainstansrätten tillagt att samtliga bestämmelser i kapitel III i direktiv 75/319 skall tolkas med hänsyn till det syfte som anges i artikel 8 i direktivet, nämligen att underlätta för medlemsstaterna att fatta gemensamma beslut om godkännande av läkemedel. Att detta syfte eftersträvas konkretiseras genom den automatiska tillämpningen

av beslutsförfarandet enligt artikel 14 i direktivet efter rådgivning av KFS enligt artikel 13 i direktivet. Nämnade syfte bekräftas genom fjärde skälet i direktiv 93/39, i vilket det i huvudsak anges att frågan i händelse av tvist mellan medlemsstaterna under förfarandet för ömsesidigt erkännande bör hänskjutas till KFS för att ett enhetligt beslut skall kunna fattas. Syftet bekräftas vidare genom artikel 7a i direktiv 65/65, enligt vilken en medlemsstat som anser att en annan medlemsstats godkännande för försäljning av ett läkemedel skulle kunna medföra risk för folkhälsan skall "tillämpa förfarandena i artikel 10—14 i direktiv 75/319/EEG". Att förfarandena i artikel 13 respektive artikel 14 inte kan åtskiljas — vilket sålunda inom ramen för artikel 10 i direktiv 75/319 bekräftas genom artikel 7a i direktiv 65/65 och genom fjärde skälet i direktiv 93/39 — gäller även inom ramen för artikel 12 i direktiv 75/319, eftersom sistnämnda artikel avser "särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs". Beslutet av den 9 december 1996 antogs således i förevarande fall med giltig verkan.

110 I vart fall väckte sökandena inte talan mot nämnda beslut i tid, och det går således inte längre att göra gällande att det är rättsstridigt. Den harmonisering av de nationella godkännandena för försäljning som genomfördes år 1996 skall således bestå oberoende av frågan om tolkningen av artikel 12 i direktiv 75/319, vilken i förevarande fall saknar relevans. Under dessa omständigheter omfattades återkallandet av godkännandena, enligt kommissionens svar på förstainstansrättens frågor vid förhandlingen, i vart fall av kommissionens behörighet enligt artikel 15a i nämnda direktiv.

111 Slutligen har kommissionen gjort gällande att sökandenas påstående skulle leda till en situation där läkemedel skulle kunna fortsätta att vara godkända i vissa medlemsstater och vara föremål för ett beslut om återkallande av godkännandet för försäljning i andra medlemsstater trots ett beslut om gemenskapsharmonisering enligt artikel 12 i direktiv 75/319, vilket skulle vara oförenligt med den inre marknaden. Vidare har sökandena vid påståendet bortsett från att medlemsstaterna i vart fall deltar i det förfarande som har införts genom artikel 15a.1 i direktiv 75/319, eftersom de är företrädare i Ständiga kommittén för humanläkemedel.

### *Förstainstansrättens bedömning*

- 112 Rätten skall, för att kunna avgöra huruvida återkallandet av godkännandena i fråga omfattades av kommissionens behörighet, inledningsvis med hänsyn till principerna för övergångsbestämmelser klargöra vilka bestämmelser som är tillämpliga på godkännandena för försäljning av de läkemedel som omfattas av de omtvistade besluten, därefter avgöra den rättsliga betydelsen av meningsskiljaktigheten angående vilken inverkan beslutet av den 9 december 1996 har och vidare analysera de relevanta bestämmelserna i kapitel III i direktiv 75/319.

Bestämmelser angående godkännandena för försäljning av de läkemedel som omfattas av de omtvistade besluten med hänsyn till principerna för övergångsbestämmelser

- 113 Det är ostridigt mellan parterna att godkännandena för försäljning av de läkemedel som omfattas av de omtvistade besluten meddelades och i förekommande fall förnyades enligt respektive nationella förfaranden som är tillämpliga i de olika berörda medlemsstaterna, och inte enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande med skiljedomsförfaranden enligt kapitel III i direktiv 75/319.

- 114 Bortsett från beslutet av den 9 december 1996 var nämnda godkännanden sålunda rent nationella. När de omtvistade besluten antogs omfattades således ändring eller tillfällig eller slutgiltig återkallelse av godkännandena, bortsett från beslutet av den 9 december 1996, av de berörda medlemsstaternas exklusiva behörighet, vilken i princip har karaktären av restkompetens sedan förfarandet för ömsesidigt erkännande infördes genom direktiv 93/39.

- 115 Sedan den 1 januari 1998 finns det nämligen endast två autonoma och olika förfaranden för godkännande och övervakning av läkemedel i gemenskapen: Dels det centraliserade gemenskapsförfarandet som infördes genom förordning

nr 2309/93 och som är tillämpligt sedan den 1 januari 1995, dels det så kallade decentraliserade gemenskapsförfarandet, enligt den terminologi som används i sjunde skälet i förordning nr 2309/93. Sistnämnda förfarande, som också är tillämpligt sedan den 1 januari 1995, inrättades genom kapitel III i direktiv 75/319 i form av ett förfarande för ömsesidigt erkännande av det ursprungliga nationella godkännandet för försäljning av läkemedlet i fråga — som referensmedlemsstaten har meddelat enligt de gemensamma kriterier för kvalitet, säkerhet och effektivitet som föreskrivs i direktiv 65/65 — med skiljedomsförfaranden på gemenskapsnivå, vilka är tillämpliga om förfarandet för ömsesidigt erkännande misslyckas och på handläggningen av godkännanden för försäljning enligt dessa bestämmelser.

116 I detta sammanhang kan det i princip återstående området för medlemsstaternas exklusiva behörighet avgränsas *e contrario* genom artikel 9 i direktiv 75/319 samt artikel 7 och 7a i direktiv 65/65, eftersom tillämpningsområdet för förfarandet för ömsesidigt erkännande avgränsas genom nämnda artiklar. Denna exklusiva behörighet avser sedan den 1 januari 1995 endast beviljande och handläggning av godkännanden för försäljning av läkemedel som endast säljs i en enda medlemsstat och handläggning av rent nationella godkännanden som har meddelats före nämnda datum eller under övergångsperioden mellan den 1 januari 1995 och den 31 december 1997. I de relevanta bestämmelserna i kapitel III i direktiv 75/319 föreskrivs nämligen uttryckligen att ett gemenskapsförfarande endast skall tillämpas för handläggning av godkännanden som har meddelats enligt bestämmelserna i samma kapitel. Det framgår vidare av artikel 4 i direktiv 93/39 jämförd med artikel 7a i direktiv 65/65 att medlemsstaterna under övergångsperioden var behöriga att meddela godkännanden för försäljning av läkemedel som redan såldes i en eller flera andra medlemsstater om sökanden valde det nationella förfarandet för godkännande för försäljning i stället för förfarandet för ömsesidigt erkännande.

117 Förevarande tvist omfattas av det ovan beskrivna systemet, som är tillämpligt sedan den 1 januari 1995. Enligt principerna för övergångsbestämmelser blev nämligen detta nya system omedelbart tillämpligt avseende de framtida verkningarna och handläggningen från och med nämnda dag, *ex nunc*, av tidigare beviljade godkännanden för försäljning (se för ett liknande resonemang domstolens dom av den 4 juli 1973 i mål 1/73, Westzucker, REG 1973, s. 723, punkt 5). I förevarande fall kom de nationella godkännandena i fråga sålunda omedelbart att omfattas av de relevanta bestämmelserna i direktiv 75/319 i deras lydelse enligt direktiv 93/39.

- 118 Således skall rätten i förevarande fall bedöma hur beslutet av den 9 december 1996 påverkade klassificeringen av godkännandena, och följaktligen kommissionens behörighet att anta de omtvistade besluten, mot bakgrund av nämnda bestämmelser.

Den rättsliga betydelsen av meningsskiljaktigheten angående vilken inverkan beslutet av den 9 december 1996 har

- 119 Förstainstansrätten skall avgöra huruvida godkännandena för försäljning av de läkemedel som avses i de omtvistade besluten omfattades av tillämpningsområdet för artikel 15a.1 i direktiv 75/319 till följd av att de ändrades i enlighet med beslutet av den 9 december 1996.

- 120 I detta avseende kan rätten omgående konstatera att kommissionen med rätta har gjort gällande att denna ändring avsåg en avgörande del av nämnda godkännanden (se ovan punkt 107). Rätten konstaterar således, utan att det påverkar frågan huruvida harmoniseringen följde av ett tvingande beslut som kommissionen hade antagit med giltig verkan, att godkännandena i praktiken var föremål för en delharmonisering.

- 121 Artikel 15a.1 i direktiv 75/319 avser godkännanden för försäljning ”som meddelats enligt bestämmelserna i [kapitel III]” i direktivet. I artikeln föreskrivs i huvudsak att ändring eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av sådana godkännanden på en medlemsstats initiativ till skydd för folkhälsan omfattas av kommissionens exklusiva behörighet och att denna skall fatta beslut efter att ha inhämtat yttrande av KFS enligt förfarandet i artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319. Ändring och tillfälligt och slutgiltigt återkallande av godkännanden för försäljning som inte omfattas av tillämpningsområdet för artikel 15a fortsätter däremot i princip att omfattas av medlemsstaternas exklusiva behörighet.

- 122 I förevarande fall har sökandena i huvudsak gjort gällande att nationella godkännanden som har harmoniserats inom ramen för ett förfarande enligt artikel 12 i direktiv 75/319 fortsätter att omfattas av medlemsstaternas exklusiva behörighet.
- 123 Svaranden har särskilt åberopat sitt meddelande av den 22 juli 1998 till stöd för påståendet att handläggningen av sådana godkännanden omfattas av ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå.
- 124 Nämnda meddelande kan emellertid inte anses utgöra en bindande tolkning av de relevanta bestämmelserna. Den kan endast anses ge uttryck för kommissionens tolkning av bestämmelserna om gemenskapsförfarandena för godkännande för försäljning av läkemedel. Även om nämnda institution har rätt att i ett sådant meddelande klargöra eller till och med komplettera vissa av de tillämpliga bestämmelserna för att säkerställa att de har ändamålsenlig verkan, kan ett sådant meddelande dock inte medföra en ändring av tvingande regler i dessa bestämmelser (se för ett liknande resonemang domstolens dom av den 16 juni 1994 i mål C-322/93 P, Peugeot mot kommissionen, REG 1994, s. I-2727, punkterna 12 och 15, och förstainstansrättens dom av den 22 april 1993 i mål T-9/92, Peugeot mot kommissionen, REG 1993, s. II-493, punkterna 44 och 46, svensk specialutgåva, volym 14, s. 53). Kommissionen kan särskilt inte föreskriva att ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå skall tillämpas om det inte föreskrivs i de tillämpliga bestämmelserna.
- 125 I förevarande fall finns ingen tydlig angivelse i artiklarna 12 och 15a i direktiv 75/319. Rätten skall således undersöka om artikel 15a.1, med stöd av systematiken i kapitel III i direktivet och mot bakgrund av syftena med direktivet, i kombination med artikel 12 kan tolkas på så sätt att den även avser nationella godkännanden för försäljning som har harmoniserats inom ramen för artikel 12.
- 126 Härvid skall rätten med hänsyn till omständigheterna i förevarande fall och parternas argument för det första avgöra om det — såsom kommissionen har



gjort gällande — genom artikel 12 har inrättats ett skiljedomsförfarande genom vilket behörighet har överförts från medlemsstaterna i fråga till gemenskapen. Enligt systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 måste nämligen ändring och tillfälligt och slutgiltigt återkallande av godkännanden för försäljning som har harmoniserats inom ramen för ett skiljedomsförfarande regleras enligt artikel 15a i direktivet. I detta avseende finns det vid klassificeringen av sådana godkännanden med avseende på förutsättningarna för tillämpning av artikel 15a i direktivet ingen anledning att göra någon skillnad beroende på om harmoniseringen har gjorts när de ursprungliga godkännandena meddelades eller senare i samband med en avsevärd ändring av dem, eftersom det förfarande för ömsesidigt erkännande som har inrättats genom kapitel III i direktiv 75/319 syftar till att gemensamma beslut skall kunna fattas.

- 127 Om artikel 12 däremot skall tolkas på så sätt att det genom artikeln endast inrättas ett rådgivande förfarande, saknar beslutet av den 9 december 1996 rättslig grund. Trots att beslutet är definitivt, eftersom talan inte har väckts mot det i tid, kan det i sådant fall inte leda till att den kompetensfördelningen mellan medlemsstaterna och gemenskapen som följer av de relevanta bestämmelserna om återkallande av godkännanden för försäljning ändras. I sådant fall skall rätten för det andra undersöka om de nationella godkännandena för försäljning av läkemedel, som medlemsstaterna frivilligt har harmoniserat efter yttrande av KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319, kan likställas med godkännanden för försäljning ”som meddelats enligt bestämmelserna [i kapitel III]” i direktivet.

Frågan vilken myndighet som är behörig att fatta beslut efter yttrande av KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319

- 128 Rätten skall nedan utreda frågan huruvida hänskjutandet till KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319 (artikel 31 i humanläkemedelsreglerna) leder till att kommissionen får behörighet att fatta beslut enligt beslutsförfarandet i artikel 14 i direktivet trots att det i artikel 12 endast anges uttryckligen att rådgivningsförfarandet enligt artikel 13 skall tillämpas. Härvid skall artikel 12 i direktiv 75/319 tolkas med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktivet efter en analys

av de huvudsakliga bestämmelserna angående förfarandet för ömsesidigt erkännande. Med hänsyn till att vissa bestämmelser i kapitel III i direktiv 75/319 är oklara och därmed svåra att förstå innebär den av måste nämligen bestämmelserna om förfarandet för ömsesidigt erkännande oundgängligen undersökas grundligt för att artikel 12 i nämnda direktiv skall kunna tolkas systematiskt, trots att bestämmelserna om förfarandet för ömsesidigt erkännande inte är tillämpliga i förevarande fall.

- 129 Rätten erinrar för det första om att de berörda medlemsstaterna vid det förfarande för ömsesidigt erkännande som har instiftats genom artikel 9.4 i direktiv 75/319 (artikel 28.4 i humanläkemedelsreglerna) i princip skall erkänna det ursprungliga godkännande för försäljning som referensmedlemsstaten har meddelat inom 90 dagar efter mottagandet av ansökan och den provningsrapport som referensmedlemsstaten har upprättat, utom i det "undantagsfall" som avses i artikel 10.1 i direktivet (artikel 29.1 i humanläkemedelsreglerna), i vilket en medlemsstat inte erkänner det ursprungliga godkännandet.
- 130 I det sistnämnda fallet skall ett förfarande i två etapper tillämpas enligt artikel 10.2 i samma direktiv (artikel 29.2 i humanläkemedelsreglerna). I en första etapp skall "[s]amtliga berörda medlemsstater... eftersträva att nå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas med anledning av ansökan". Om de inte har nått enighet inom den tidsgräns som anges i ovanstående punkt, skall de i en andra etapp hänskjuta ärendet till KFS "för prövning enligt det förfarande som anges i artikel 13". Detta förfarande är endast rådgivande.
- 131 Medan det i artikel 15 och 15a i direktiv 75/319 föreskrivs uttryckligen att förfarandena i artiklarna 13 och 14 i direktivet skall tillämpas, inrättas det således genom artikel 10.2 inte uttryckligen något skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå för det fall samrådet mellan medlemsstaterna skulle misslyckas. Fråga uppkommer således beträffande vilken rättslig betydelse denna uteblivna uttryckliga hänvisning till beslutsförfarandet enligt artikel 14 skall tillmätas inom ramen för förfarandet för ömsesidigt erkännande.

- 132 I detta avseende konstaterar rätten att en bokstavlig tolkning av artikel 10.2 i direktiv 75/319, som innebär att det är uteslutet att tillämpa förfarandet enligt artikel 14, är oförenlig med syftet med förfarandet för ömsesidigt erkännande. I skäl 12 i humanläkemedelsreglerna, där fjärde skälet i direktiv 93/39 om inrättande av förfarandet för ömsesidigt erkännande i princip återges, anges nämligen följande: "[E]tt godkännande för försäljning meddelat av en ansvarig myndighet i en medlemsstat [bör] erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det aktuella läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors hälsa. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras på gemenskapsnivå och leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för de berörda medlemsstaterna. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna." I åttonde skälet i förordning nr 2309/93 bekräftas det dessutom att det föreskrivs i direktiv 93/39 att sådana eventuella tvister mellan medlemsstaterna "skall... avgöras genom ett bindande gemenskapsbeslut efter det att de aktuella frågorna utretts vetenskapligt [av KFS]".

- 133 Artikel 10.2 i direktiv 75/319 skall således tolkas i förhållande till skäl 12 i humanläkemedelsreglerna på så sätt att medlemsstaterna, om de inte kommer överens inom den angivna fristen, är tvungna att inleda ett skiljedomsförfarande genom att hänskjuta frågan till KFS för tillämpning av förfarandena enligt artiklarna 13 och 14 i nämnda direktiv. Härvid konkretiseras det nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna som nämns i skäl 12 i humanläkemedelsreglerna genom beslutsförfarandet, under vilket kommissionen biträds av Ständiga kommittén för humanläkemedel, som enligt artikel 2b i direktiv 75/318 består av representanter för medlemsstaterna och har en representant för kommissionen som ordförande.

- 134 Denna tolkning är förenlig med lydelsen i artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319. Såsom kommissionen har påpekat föreskrivs nämligen i artikel 13.5 att KFS yttrande till följd av rådgivningsförfarandet inte bara skall överlämnas till

medlemsstaterna och innehavarna av godkännandena för försäljning i fråga, utan även till kommissionen. Medan det i artikel 13.1 anges att KFS skall behandla den fråga det gäller och avge ett yttrande "[n]är det förfarande som beskrivs i denna artikel skall tillämpas", anges det vidare i artikel 14 endast att kommissionen inom 30 dagar efter det att den mottagit yttrandet skall utarbeta ett förslag till beslut, varpå det för antagandet av ett slutligt beslut hänvisas till beslutsförfarandet. Härav framgår att förfarandena enligt artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319 i princip följer på varandra automatiskt när ett beslut skall fattas på gemenskapsnivå. I detta sammanhang ger en teleologisk och systematisk tolkning av artikel 10.2 i direktivet möjlighet att fylla en lucka i utformningen av nämnda artikel 10 till följd av att en uttrycklig hänvisning till förfarandet enligt artikel 14 saknas.

- 135 Vidare är detta den enda tolkning som ger bestämmelserna om förfarandet för ömsesidigt erkännande någon ändamålsenlig verkan. I fall där förfarandet i två etapper genomförs enligt artikel 10.2 i direktiv 75/319 skulle det nämligen finnas en risk för att den andra etappen, vilken inleds just i de fall där samrådet mellan medlemsstaterna under den första etappen misslyckas, förlorade sin effektivitet om den endast var rådgivande. Om den andra etappen endast var rådgivande skulle inrättandet genom direktiv 93/39 av en första samrådsetapp innan frågan hänskjuts till KFS dessutom endast fördröja KFS rådgivning, medan det redan i de tidigare gällande bestämmelserna föreskrevs obligatorisk rådgivning från KFS i vissa fall. Inrättandet av ett förfarande i två etapper under den successiva harmoniseringen av läkemedelsbestämmelserna är således rimligen endast motiverad om den andra etappen består av ett skiljedomsförfarande som är bindande för medlemsstaterna.

- 136 Under dessa förhållanden skall förstainstansrätten för det andra pröva om artikel 12 i direktiv 75/319, i likhet med artikel 10.2, med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktivet och till de syften som eftersträvas kan tolkas på så sätt att det implicit föreskrivs att förfarandet enligt artikel 14 skall tillämpas.

- 137 Ovannämnda (punkt 10) artikel 12 har ändrats avsevärt genom direktiv 93/39. I den tidigare versionen av artikeln (i dess lydelse enligt direktiv 83/570) hade den följande lydelse:

”De ansvariga myndigheterna i medlemsstaterna får i särskilda fall när gemenskapens intressen berörs hänskjuta ärendet till [KFS] innan de tar ställning till en begäran om [godkännande för försäljning] eller till att tillfälligt dra in eller återkalla ett [godkännande].”

- 138 Ändringarna av artikel 12 genom direktiv 93/39 leder emellertid inte till slutsatsen att ett skiljedomsförfarande har inrättats genom artikeln i dess sålunda ändrade lydelse. Artikeln har endast ändrats i följande avseenden: För det första har kommissionen och sökandena eller innehavarna av godkännande för försäljning givits den rätt att ta initiativ till att hänskjuta en fråga till KFS som tidigare var förbehållen medlemsstaterna. Det framgår inte längre uttryckligen av lydelsen i artikel 12 att de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna är behöriga att fatta det slutliga beslutet, vilket kan ha redaktionella förklaringar med hänsyn till utvidgningen av möjligheterna att hänskjuta till KFS. För det andra har det betonats att en fråga kan hänskjutas till KFS bland annat med hänsyn till information som har inhämtats inom ramen för säkerhetsövervakning. Vidare har ett sådant hänskjutande blivit möjligt inte bara innan beslut fattas angående en begäran om eller ett tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett godkännande för försäljning, utan även innan villkoren för ett godkännande på något sätt ändras.

- 139 Under dessa förhållanden är kommissionen endast behörig att fatta beslut om nationella godkännanden för försäljning efter ett hänskjutande till KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319 om denna behörighet klart framgår av syftet med bestämmelsen eller uttryckligen framgår av det system som har inrättats genom kapitel III i nämnda direktiv.

- 140 Till skillnad från artikel 10.2 i direktiv 75/319, som avser förfarandet för ömsesidigt erkännande och därför skall tolkas i enlighet med syftet med nämnda förfarande, såsom det definieras specifikt i skäl 12 i humanläkemedelsreglerna,

hör artikel 12 i direktiv 75/319, i likhet med artikel 11 i nämnda direktiv, inte till bestämmelserna om förfarandet för ömsesidigt erkännande. Sistnämnda förfarande regleras nämligen särskilt genom artiklarna 9 och 10 vad beträffar beviljande av godkännanden för försäljning och genom artiklarna 15 och 15a vad beträffar handläggning av dem.

141 I motsats till vad kommissionen har gjort gällande är det vidare inte möjligt att med stöd av artikel 8 i direktiv 75/319 tolka artikel 12 i samma direktiv på så sätt att det genom sistnämnda artikel inrättas ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå eller att KFS yttrande, som bland annat översänds till medlemsstaterna, är bindande för dem. I artikel 8 anges nämligen endast att KFS inrättades för att underlätta för medlemsstaterna att fatta gemensamma beslut om godkännande för försäljning av läkemedel. Den franska språkversionen av nämnda artikel — i vilken det anges att medlemsstaterna skall enas ”om en gemensam standpunkt”, varmed artikelns lydelse före ändringarna genom direktiv 93/39 återges och artikeln i detta avseende avviker från de övriga språkversionerna — innehåller i detta avseende ett redaktionellt fel.

142 På grund av det anförda och med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktivet skall artikel 12 i direktiv 75/319, som inte innehåller någon uttrycklig definition av artikelns tillämpningsområde, tillämpas på det återstående området för medlemsstaternas exklusiva behörighet eller när referensmedlemsstaten beviljar det ursprungliga godkännandet för försäljning av ett läkemedel (se ovan punkterna 115 och 116). I detta sammanhang är det rimligt att artikel 12 endast ger möjlighet att rådfråga KFS enligt artikel 13. Medlemsstaterna, som har en valfri möjlighet att rådfråga KFS, kan nämligen inte implicit fråntas sin behörighet om de använder sig av denna möjlighet eller om kommissionen eller sökanden eller innehavaren av ett godkännande för försäljning hänskjuter en fråga till KFS enligt artikel 12.

143 I detta avseende och i motsats till vad svaranden har gjort gällande kan begreppet gemenskapens intressen, som avgränsar tillämpningsområdet för artikel 12 i

direktiv 75/319 och som föranledde KFS rådgivning enligt artikeln redan innan skiljedomsförfarandena på gemenskapsnivå inrättades genom direktiv 93/39, inte ligga till grund för en sådan överföring av behörighet utan att det finns uttryckliga bestämmelser därom.

144 Dessutom leder lydelsen i artiklarna 13.5 och 14.1 i direktiv 75/319, genom vilka det bekräftas att rådgivningsförfarandet och beslutsförfarandet i princip följer på varandra (se ovan punkt 134), inte i sig till en tolkning av artikel 12 enligt vilken det genom artikeln instiftas ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå. Nämnade bestämmelser i artiklarna 13 och 14, som svaranden har åberopat, är nämligen rent processuella. I avsaknad av uttryckliga bestämmelser om överföring av behörighet till gemenskapen ger nämnda artiklar således ingen anvisning om hur artikel 12 i direktiv 75/319 skall tolkas. Enligt systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 gäller det automatiska sambandet mellan rådgivningsförfarandet och beslutsförfarandet, vilket konkretiseras genom artiklarna 13.5 och 14.1 i direktivet, specifikt förfarandet för ömsesidigt erkännande, vilket är just det som nämnda kapitel handlar om. Detta kapitel återges för övrigt i kapitel 4 i avdelning III i humanläkemedelsreglerna under rubriken "Ömsesidigt erkännande av godkännanden".

145 Den omständigheten att artikel 15a.2 i direktiv 75/319 gör det möjligt för en medlemsstat att i undantagsfall "[u]tan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 12" tillfälligt återkalla ett godkännande för försäljning av ett läkemedel i avvaktan på att ett definitivt beslut fattas ger vidare ingen anvisning beträffande tolkningen av artikel 12.

146 Skillnaden mellan å ena sidan de förfaranden som har inrättats enligt artiklarna 11 och 12 och å andra sidan det skiljedomsförfarande som har inrättats genom artikel 10.2 framgår slutligen, med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktiv 75/319, även av de avsevärda skillnaderna beträffande vilka handlingar som skall ges in till KFS. Medan kommittén inom ramen för skiljedomsförfarandet får del av samtliga handlingar och uppgifter som avses i bland annat artikel 4 i direktiv 65/65, föreskrivs det i artiklarna 11 och 12 endast

att "[m]edlemsstaterna och den som är ansvarig för att läkemedlet släpps ut på marknaden skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga". Denna omständighet bekräftar att de förfaranden som har inrättats genom artiklarna 11 och 12 endast är rådgivande.

147 Härav följer att artikel 12 med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 och till de syften som eftersträvas med direktivet inte kan tolkas på så sätt att den implicit ger kommissionen rätt att anta tvingande beslut enligt förfarandet i artikel 14.

148 Eftersom de berörda medlemsstaterna har verkställt beslutet av den 9 december 1996 finner rätten emellertid i förevarande fall skäl att undersöka huruvida godkännanden, som medlemsstaterna har harmoniserat efter rådgivning av KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319, med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktivet ändå kan likställas med godkännande för försäljning som har meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III (se ovan punkt 127).

Klassificering av de nationella godkännanden för försäljning som medlemsstaterna har harmoniserat efter KFS yttrande enligt artikel 12 i direktiv 75/319

149 Det system för harmonisering som har inrättats genom kapitel III i direktiv 75/319 grundas på principen om ömsesidigt erkännande och innehåller tvingande skiljedomsförfaranden, såsom redan har konstaterats (se ovan punkterna 115 och 128—135). Begreppet godkännanden för försäljning "som meddelats enligt bestämmelserna i [kapitel III]" i den mening som avses i artikel 15a.1 i nämnda direktiv omfattar härvid i princip inte nationella godkännanden för försäljning som har harmoniserats i enlighet med ett yttrande av KFS enligt artikel 12 i direktivet.



- 150 Såsom har anförts (se ovan punkterna 136—147) har det nämligen genom artikel 12 i direktiv 75/319 inrättats ett förfarande på området för medlemsstaternas behörighet som endast är rådgivande, som vidare är valfritt och som dessutom inte bara kan inledas av de berörda medlemsstaterna, utan även av kommissionen eller sökanden eller innehavaren av ett godkännande för försäljning. Principen i artikel 5 första stycket EG, enligt vilken gemenskapen skall handla inom ramen för de befogenheter som den har tilldelats, utgör i detta sammanhang, i avsaknad av uttryckliga bestämmelser, hinder för att artikel 15a.1 i direktiv 75/319 tolkas på så sätt att harmonisering av vissa godkännanden för försäljning enligt ett icke bindande yttrande av KFS som har meddelats med stöd av artikel 12 i direktivet kan leda till att de berörda medlemsstaterna fråntas sin behörighet, varvid skiljedomsförfarandet enligt artikel 15a skall tillämpas för att fatta alla senare beslut om tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av godkännandena.
- 151 Rätten noterar vidare att den av kommissionen åberopade uppfattningen att uppnådd harmonisering måste bibehållas varken nämns allmänt sett bland de eftersträvade syftena i ingressen till direktiv 93/39 eller i kapitel III i direktiv 75/319. Enligt systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 hör ett sådant bibehållande endast till det specifika syftet med förfarandet för ömsesidigt erkännande och kommer till uttryck genom att skiljedomsförfaranden har inrättats genom artikel 15 och 15a i direktivet avseende handläggning av godkännanden för försäljning som har meddelats inom ramen för förfarandet för ömsesidigt erkännande.
- 152 Under dessa omständigheter kan artikel 15a.1 i förhållande till artikel 12 i direktiv 75/319 i motsats till vad kommissionen har gjort gällande inte tolkas analogt med artikel 15b i samma direktiv, i vilken följande anges:

”Artikel 15 och 15a skall analogt gälla läkemedel som före den 1 januari 1995 godkänkts av medlemsstaterna efter yttrande från kommittén enligt artikel 4 i direktiv 87/22/EEG.”

- 153 Artikel 15b infördes nämligen i kapitel III i direktiv 75/319 på grund av den särskilda beskaffenheten hos sektorn för högteknologiska läkemedel, vilken sedan den 1 januari 1995 regleras genom förordning nr 2309/93, genom vilken det centraliserade gemenskapsförfarandet inrättades. Införandet visar uttryckligen viljan att reglera handläggningen av dessa läkemedel genom övergångsbestämmelser om ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå om läkemedlen har godkänts enligt direktiv 87/22, som med verkan från den 1 januari 1995 har ersatts med rådets direktiv 93/41/EEG av den 14 juni 1993 (EGT L 214, s. 14; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 195). I detta avseende erinrar rätten om att det genom direktiv 87/22, såsom framgår av sjunde skälet i direktivet, inrättades "ett samrådsförfarande på gemenskapsnivå, som skall föregå alla nationella beslut... för att enhetliga beslut skall fattas inom hela gemenskapen". Detta förfarande inrättades för att de "förfaranden för koordinering av nationella beslut" som föreskrevs i direktiv 75/319 i dess lydelse enligt direktiv 83/570 inte bedömdes som "tillräckliga för att säkerställa att den stora inre marknaden i gemenskapen som behövs för de högteknologiska läkemedlen finns tillgänglig för dessa läkemedel" (tredje och femte skälet i direktiv 87/22).
- 154 Under dessa förhållanden kan ingen analogi göras mellan godkännanden för försäljning som har harmoniserats enligt artikel 12 i direktiv 75/319 och de godkännanden som har meddelats inom ramen för direktiv 87/22. Sistnämnda godkännanden skulle nämligen under en övergångsperiod omfattas av de bestämmelser som inrättades genom artikel 15 och 15a i direktiv 75/319 för att säkerställa de enhetliga beslut som behövdes för utvecklingen av högteknologiska läkemedel efter det att det centraliserade gemenskapsförfarandet på detta område hade trätt i kraft.
- 155 Rätten finner på grund av det anförda att begreppet godkännande som meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III i direktiv 75/319, som avses i artikel 15a.1, med hänsyn till systematiken i direktivet inte kan tolkas på så sätt att det även omfattar godkännanden som har harmoniserats efter KFS rådgivning enligt artikel 12. De omtvistade besluten saknar således rättslig grund, och talan kan bifallas på den grunden att kommissionen saknade behörighet.

- 156 Vidare finner rätten att de omtvistade besluten, även om kommissionen hade haft behörighet att anta dem, skulle vara felaktiga på grund av överträdelse av bestämmelserna i artikel 11 i direktiv 65/65. I detta avseende gör förstainstansrätten följande bedömning.

*2. Tolkningen av villkoren för återkallande av godkännanden för försäljning av läkemedel i artikel 11 i direktiv 65/65*

*Kortfattad redogörelse för parternas argument*

- 157 Sökandena har gjort gällande att de omtvistade besluten strider mot artikel 11 i direktiv 65/65 i tre avseenden. För det första har besluten fattats i strid med bevisreglerna i nämnda artikel. Det ankommer nämligen enligt nämnda artikel 11 på den behöriga myndigheten att bevisa att ett godkänt ämne saknar terapeutisk effekt eller är skadligt. I fall där ett godkännande för försäljning av ett läkemedel återkallas skall läkemedlets avsaknad av terapeutisk effekt eller skadlighet vid normal användning dessutom visas med säkerhet, medan det däremot i fall där ett godkännande begärs kan räcka med otillräcklig bevisning, inklusive meningsskiljaktigheter mellan olika vetenskapsmän, för att godkännande skall kunna nekas. I förevarande fall har dock kommissionen och KFS endast grundat sig på tvivel och lagt över bevisbördan på innehavarna av godkännande för läkemedlen i fråga.
- 158 För det andra anser sökandena i målen T-74/00 och T-137/00 att det inte föreskrivs i artikel 11 i direktiv 65/65 att nytto-/riskförhållandet skall undersökas.

159 För det tredje har samtliga sökande gjort gällande att kriteriet långsiktig effektivitet, som ligger till grund för de omtvistade besluten, inte stöds av nya vetenskapliga uppgifter som motiverar att godkännandena för försäljning av läkemedlen i fråga skall återkallas.

160 Enligt sökandena i målen T-74/00 och T-141/00 medför detta kriterium att långvarig medicinering med orlistat och sibutramin gynnas. Dessa två nya ämnen har enligt nämnda sökande nyligen godkänts och inte i tillräcklig utsträckning testats. Amfepramon är däremot ett känt alternativ som inte riskerar att ge oväntade biverkningar.

161 Vid förhandlingen har samtliga sökande även anfört att det till följd av de omtvistade besluten endast finns två ämnen för behandling av fetma på marknaden i gemenskapen, nämligen orlistat och sibutramin. Det strider sålunda mot folkhälsointressen att i strid med villkoren i artikel 11 i direktiv 65/65 återkalla godkännandena för försäljning av de läkemedel som är i fråga i förevarande fall med hänsyn till de allvarliga affektioner som fetma kan medföra. Läkemedel som innehåller amfepramon är för övrigt fortfarande godkända i Förenta staterna, och FDA har på nytt godkänt läkemedel som innehåller fentermin.

162 Kommissionen har för det första gjort gällande att de senaste vetenskapliga uppgifterna, i motsats till vad sökandena har hävdats, i förevarande fall motiverade en annan bedömning av de ifrågakvarande ämnens effektivitet än den som gjordes i KFS yttrande av den 17 juli 1996. KFS uppgav uttryckligen i den vetenskapliga sammanfattning som bifogades de omtvistade besluten att de nya uppgifterna jämfört med de som kommittén hade tillgång till år 1996 bestod i "de ändrade vetenskapliga kriterierna för behandling av övervikt". I detta

avseende framgår det enligt kommissionen av KFS riktlinjer att terapeutisk effekt för behandling av fetma kräver en betydande och långsiktig minskning av kroppsvikten (minst ett år) på grund av denna affektions kroniska karaktär. Detta kriterium på långsiktig effektivitet finns även i de skotska riktlinjerna från november 1996, i riktlinjerna från Royal College of Physicians från december 1998 och i riktlinjerna från American Society for Clinical Nutrition från år 1998, vilka återspeglar en bred medicinsk konsensus.

- 163 Svaranden har anfört att de aktuella vetenskapliga ”normer” som nämns i den första delen av KFS riktlinjer, vilken innehåller allmänna överväganden angående behandling av fetma, var tillämpliga i förevarande fall. De specifika men inte bindande rekommendationer avseende kliniska försök som utgör den andra delen av nämnda riktlinjer avser däremot inte läkemedel som redan har godkänts för försäljning och tillämpades inte i förevarande fall.
- 164 KFS har vidare i de yttranden som kommissionen har givit in till förstainstansrätten till svar på skriftliga frågor bekräftat att det kriterium avseende långsiktig effektivitet som tillämpades i förevarande fall inte grundades på nya upplysningar eller vetenskapliga uppgifter, vilket även har bekräftats av Saint-Raymond, som är den sakkunniga som har biträtt kommissionen vid förhandlingen. År 1999 grundade KFS nämligen sin utvärdering på vetenskapliga uppgifter som kommittén redan hade tillgång till år 1996, eftersom det under tiden endast hade gjorts två nya studier om amfepramon respektive fentermin, vilka på grund av sin dåliga kvalitet inte tillförde något av värde. De nya vetenskapliga uppgifterna utgjordes i förevarande fall av en ny konsensus inom läkarvetenskapen, som kom till uttryck i ovannämnda riktlinjer och som medförde att ämnena i fråga inte längre kunde anses vara effektiva. Sådana framsteg i den vetenskapliga utvärderingen av en behandling, vilka medför att behandlingen överges, är vanligt förekommande. Som exempel kan nämnas att streptomycin, som kanske fortfarande är verksamt mot tuberkelbakterien, inte längre används vid behandling av tuberkulos eftersom det är erkänt inom läkarvetenskapen att det finns andra läkemedel av intresse.

165 I detta sammanhang har kommissionen medgivit att det ankom på kommissionen enligt artikel 11.1 i direktiv 65/65 att bevisa att ämnena i fråga saknade terapeutisk effekt. Kommissionen har gjort gällande att den i förevarande fall, i motsats till vad sökandena har hävdats, inte ansåg att sökandena var tvungna att bevisa att läkemedel som innehåller ämnena i fråga hade en långsiktig verkan. KFS slutsats att de undersökta ämnena inte var effektiva grundades enligt kommissionen inte endast på tvivel. Det framgår tvärtom av KFS vetenskapliga sammanfattning, som bifogades de omtvistade besluten, att KFS utifrån tillgängliga vetenskapliga uppgifter analyserade de ifrågavarande ämnens terapeutiska verkningar och därav drog slutsatsen att ämnena inte var effektiva, eftersom de endast tycktes leda till blygsamma och kortsiktiga viktminskningar. Det finns nämligen ingen kontrollerad studie som visar att ämnena har någon relevant inverkan på vikten på lång sikt eller gör någon klinisk nytta vid behandling av fetma. Vid förhandlingen har kommissionen framhållit att KFS inte har till uppdrag att låta göra vetenskapliga studier för att ta fram ytterligare uppgifter.

166 Svaranden har gjort gällande att det i förevarande fall omöjligt kunde anses att de kortsiktiga verkningarna av ämnena i fråga kunde medföra någon långsiktig nytta, eftersom den ursprungliga viktminskningen inte hindrade en snabb viktökning när behandlingen hade avslutats, vilket KFS framhöll i sin vetenskapliga sammanfattning. I mål T-141/00 har svaranden gjort gällande att nyligen genomförda kliniska studier däremot har visat att andra läkemedel för behandling av fetma, såsom Xenical (som innehåller orlistat) och Reductil/Zelium/Reduxade (som innehåller sibutramin), ger tillfredsställande viktminskning efter behandling under ett års tid, utan att leda till någon överdriven viktminskning. En behandling med Xenical, som är godkänt i gemenskapen sedan den 29 juli 1998, kan pågå under två år. Läkemedlet har vissa biverkningar som inte är allvarliga och riskerar inte att framkalla beroende. De läkemedel som kallas Reductil/Zelium/Reduxade, som är godkända i Tyskland sedan januari 1999, kan användas i upp till tolv månader.

167 KFS har emellertid i de yttranden som kommissionen har givit in till förstainstansrätten till svar på en skriftlig fråga från förstainstansrätten uppgivit att

kommittén endast bedömde de ifrågavarande hungernedsättande preparatens nytto-/riskförhållande med utgångspunkt från deras individuella egenskaper, utan att beakta förekomsten av andra ämnen. Kommittén har uppgivit att dess slutsatser inte grundades på en jämförelse mellan effektiviteten hos dessa hungernedsättande preparat och läkemedel som kan användas långvarigt. I detta avseende har den sakkunniga som biträdde kommissionen vid förhandlingen till svar på en fråga från förstainstansrätten bekräftat att KFS, när kommittén avgav sitt slutliga yttrande angående ämnena i fråga, inte hade tillgång till några jämförande studier av nämnda ämnen, sibutramin och orlistat. Den sakkunniga har uppgivit att KFS i vissa fall begär jämförande studier för att kunna bedöma ett nytt läkemedels effektivitet om det redan finns ett erkänt effektivt läkemedel med väl etablerad medicinsk användning och en acceptabel säkerhetsnivå. En sådan begäran skulle däremot i förevarande fall inte ha varit skälig för att ompröva gamla läkemedel som var godkända sedan mer än 15 eller 20 år tillbaka utifrån de vetenskapliga kriterier som då var tillämpliga. För att en jämförande studie skulle ha kunnat genomföras, skulle nämligen de gamla läkemedlen ha behövt vara föremål för nya studier enligt gällande standarder. Vad beträffar sibutramin har slutligen KFS angivit att ämnet, sedan det ursprungligen godkändes i Tyskland i januari 1999, har godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande i ett flertal medlemsstater. Det har därefter varit föremål för ett beslut av kommissionen av den 26 mars 2001 enligt artikel 12 i direktiv 75/319, genom vilket fortsatt godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller ämnet förenades med ett antal villkor. Ett förfarande för återkallande av nämnda tillstånd av säkerhetsskäl inleddes i mars 2002 med stöd av artikel 36 i humanläkemedelsreglerna (i vilken artikel 15a i direktiv 75/319 återges).

168 För det andra har svaranden bestridit påståendet att läkemedel som innehåller ämnena i fråga skulle vara oskadliga vid normal användning. Kommissionen har härvid framhållit att de risker som KFS konstaterade år 1999 redan hade beaktats i beslutet av den 9 december 1996.

169 Kommissionen har sålunda gjort gällande att den otillräckliga terapeutiska effektiviteten hos läkemedel som innehåller ämnena i fråga med utgångspunkt

från dagens vetenskapliga kriterier vägdes mot ”de oförändrade men odiskutabla riskerna” med ämnen av detta slag i enlighet med artikel 11 i direktiv 65/65, vilket ledde KFS till slutsatsen att nytto-/riskförhållandet var ofördelaktigt.

### *Förstainstansrättens bedömning*

- 170 Rätten skall inledningsvis definiera vilka bestämmelser som gäller för ett återkallande av ett godkännande för försäljning och därefter bedöma huruvida de omtvistade besluten uppfyller villkoren för återkallande i de tillämpliga bestämmelserna.

### Kriterier för återkallande av ett godkännande för försäljning och bevisregler

- 171 De materiella förutsättningarna för återkallande av ett godkännande för försäljning till skydd för folkhälsan föreskrivs uteslutande i artikel 11 i direktiv 65/65, vilket framgår av artikel 21 i nämnda direktiv, enligt vilken ett godkännande för försäljning inte får vägras, tillfälligt dras in eller återkallas annat än på de grunder som fastställts genom direktivet (se för ett liknande resonemang domstolens dom av den 7 december 1993 i mål C-83/92, Pierrel m.fl., REG 1993, s. I-6419, punkterna 21—23).
- 172 Det framgår uttryckligen av artikel 11 första stycket i direktiv 65/65 att den behöriga myndigheten är tvungen att återkalla godkännandet för försäljning av ett läkemedel tillfälligt eller slutgiltigt om det visas vara skadligt vid normal användning eller sakna effekt eller om sammansättningen till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna.



- 173 Nämnda förutsättningar för att återkalla ett godkännande skall tolkas i enlighet med den allmänna principen i rättspraxis enligt vilken det är obestriddt att skyddet för folkhälsan måste tillmätas en avgörande betydelse i förhållande till ekonomiska hänsyn (se särskilt domstolens beslut av den 12 juli 1996 i mål C-180/96 R, Förenade kungariket mot kommissionen, REG 1996, s. I-3903, punkt 93, och domstolens dom av den 17 juli 1997 i mål C-183/95, Affish, REG 1997, s. I-4315, punkt 43).
- 174 Vid meddelande och handläggning av godkännande för försäljning av läkemedel medför denna princip för det första att uteslutande hälsoskyddshänsyn skall beaktas, för det andra att ett läkemedels nytto-/riskförhållande skall omprövas när nya uppgifter ger upphov till tvivel beträffande huruvida läkemedlet är effektivt eller säkert och för det tredje att bevisreglerna skall tillämpas i enlighet med den försiktighetsprincip som kommissionen implicit har åberopat (se ovan punkt 165), vilken bland annat framgår av principen om att hälsoskyddshänsyn skall ges företräde framför ekonomiska intressen.

— Uteslutande beaktande av hälsoskyddshänsyn i besluten om godkännande av läkemedlen

- 175 Den allmänna principen om folkhälsoskyddets företräde stadgas på området för humanläkemedel uttryckligen i första skälet i direktiv 65/65 (punkt 2 i ingressen till humanläkemedelsreglerna), där det anges att det "primära syftet" med alla regler om tillverkning och distribution av läkemedel "skall vara att värna om folkhälsan" och i tredje skälet i direktiv 93/39, där följande anges: "Av hänsyn till människors hälsa och till läkemedelskonsumenternas intressen är det nödvändigt att kriterierna för att läkemedel skall godkännas för försäljning uteslutande avser läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt. Dessa kriterier har harmoniserats i betydande utsträckning genom... direktiv 65/65."

- 176 Genom dessa bestämmelser bekräftas att det endast är hänsyn till skyddet för folkhälsan som skall beaktas när ett godkännande för försäljning meddelas enligt artikel 5 i direktiv 65/65 (artikel 26 i humanläkemedelsreglerna), när ett sådant godkännande förnyas enligt artikel 10.1 i nämnda direktiv (artikel 24 i humanläkemedelsreglerna) och vid handläggning av godkännanden för försäljning enligt artikel 11 i direktivet (artikel 116 i humanläkemedelsreglerna).
- 177 Med hänsyn till folkhälsoskyddets sålunda erkända företräde kan innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel, som enligt artikel 10 i direktiv 65/65 gäller i fem år och kan förnyas för en femårsperiod i taget, inte med stöd av rättssäkerhetsprincipen göra anspråk på att åtnjuta särskilt skydd för sina intressen under den tid då godkännandet är giltigt om den behöriga myndigheten styrker att läkemedlet, med beaktande av den vetenskapliga utvecklingen och av nya uppgifter som har inhämtats bland annat inom ramen för säkerhetsövervakning, inte längre uppfyller ett av de kriterier som anges i artikel 11 i nämnda direktiv.

— Omprövning av nytto-/riskförhållandet mot bakgrund av nya uppgifter

- 178 Rätten framhåller att den grad av skadlighet som den behöriga myndigheten kan anse vara acceptabel vid utvärderingen av ett läkemedel konkret beror på den nytta som läkemedlet förväntas göra. Som framgår av sjunde skälet i direktiv 75/318 kan begreppen skadlighet och terapeutisk effekt nämligen endast prövas i förhållande till varandra och har endast en relativ betydelse, beroende på utvecklingen av den vetenskapliga kunskapen. Bestämmelsen har för övrigt återgivits i skäl 7 i ingressen till humanläkemedelsreglerna, vilket bekräftar att ett läkemedels nytto-/riskförhållande, i motsats till vad sökandena har gjort

gällande, inte endast måste utvärderas när ett godkännande för försäljning meddelas, utan även bland annat under ett förfarande för återkallande av ett sådant tillstånd. Vidare har lagstiftaren i inledningen till bilagan till direktiv 75/318 framhållit att samtliga nya uppgifter skall tillställas den behöriga myndigheten sedan godkännandet för försäljning har meddelats ”för den fortsatta bedömningen av läkemedlets värde i förhållande till riskerna för biverkningar”.

- 179 Förslaget till direktiv om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av humanläkemedelsreglerna, som kommissionen lade fram den 26 november 2001 (KOM(2001) 404 slutlig) och som syftar till att utvärderingen av nytto-/riskförhållandet uttryckligen skall nämnas i artikel 116 i humanläkemedelsreglerna (som motsvarar artikel 11 i direktiv 65/65), är i detta sammanhang, i motsats till vad sökandena har gjort gällande, begränsat till en klar och tydlig formulering av de villkor som gäller enligt artikeln i den lydelse som för närvarande är i kraft.
- 180 Härav följer att de skäl som lett till att en behörig myndighet har upprätthållit godkännandet för försäljning av ett läkemedel, trots att det har vissa skadliga verkningar, kan falla bort om denna myndighet anser att den nytta som motiverade ett sådant godkännande, det vill säga en terapeutisk effekt, inte längre föreligger, så att läkemedlet i fråga inte längre har ett fördelaktigt nytto-/riskförhållande.

— Bevisregler mot bakgrund av försiktighetsprincipen

- 181 Om osäkerhet råder inom vetenskapen, ankommer det vidare på den behöriga myndigheten att utvärdera läkemedlet i fråga i enlighet med försiktighets-

principen. Rätten skall därför erinra om principens ursprung och innehåll, för att därefter klargöra hur den påverkar bevisreglerna inom ramen för systemet för förhandsgodkännande av läkemedel.

182 Försiktighetsprincipen anges med avseende på miljöområdet uttryckligen i artikel 174.2 EG, enligt vilken principen är tvingande. I artikel 174.1 anges vidare skyddet för människors hälsa som ett av gemenskapens mål på detta område.

183 Även om försiktighetsprincipen endast nämns i fördraget i samband med miljöpolitiken, har principen ett vidare tillämpningsområde. För att säkerställa en hög skyddsnivå för hälsa, konsumentssäkerhet och miljö är principen tillämplig inom alla gemenskapens verksamhetsområden. I artikel 3 p EG anges "bidrag till att uppnå en hög hälsoskyddsnivå" som en del av gemenskapens politik och verksamhet. Vidare syftar artikel 153 EG till en hög konsumentskyddsnivå, och i artikel 174.2 EG anges att gemenskapens miljöpolitik skall syfta till en hög skyddsnivå. Dessutom krävs denna höga skyddsnivå för miljön och för människors hälsa uttryckligen vid utformning och genomförande av all gemenskapens politik och verksamhet enligt artiklarna 6 EG respektive 152.1 EG.

184 Härav följer att försiktighetsprincipen kan sägas utgöra en allmän gemenskapsrättslig princip enligt vilken de behöriga myndigheterna är skyldiga att vidta lämpliga åtgärder för att förebygga vissa potentiella risker för folkhälsan,

säkerheten och miljön, varvid kravet på att skydda dessa intressen skall tillmätas större betydelse än ekonomiska intressen. Eftersom gemenskapens institutioner inom samtliga sina verksamhetsområden är ansvariga för skyddet av folkhälsan, säkerheten och miljön, kan försiktighetsprincipen betraktas som en autonom princip som följer av ovannämnda bestämmelser i fördraget.

- 185 Enligt fast rättspraxis innebär försiktighetsprincipen på folkhälsoområdet att institutionerna, när det råder osäkerhet om förekomsten av risker för människors hälsa eller omfattningen av dessa risker, måste kunna vidta skyddsåtgärder utan att behöva vänta på att det fullt ut visas att sådana risker faktiskt föreligger och hur allvarliga de är (domstolens dom av den 5 maj 1998 i mål C-180/96, Förenade kungariket mot kommissionen, REG 1998, s. I-2265, punkt 99, samt förstainstansrättens dom av den 16 juli 1998 i mål T-199/96, Bergaderm och Goupil mot kommissionen, REG 1998, s. II-2805, punkt 66). Innan försiktighetsprincipen fastställdes i rättspraxis med stöd av fördragets bestämmelser tillämpades den implicit inom ramen för proportionalitetsprövningen (se för ett liknande resonemang beslutet i det ovannämnda målet Förenade kungariket mot kommissionen, punkterna 73—78, och beslut av förstainstansrättens ordförande av den 13 juli 1996 i mål T-76/96 R, The National Farmers' Union m.fl. mot kommissionen, REG 1996, s. II-815, punkterna 82—93, särskilt punkt 89).

- 186 När det inte tillräckligt säkert går att avgöra att det finns en risk utifrån den vetenskapliga utvärderingen beror frågan huruvida försiktighetsprincipen skall tillämpas i regel på vilken skydds nivå den behöriga myndigheten väljer när den utövar sin befogenhet att företa skönmässig bedömning (se beträffande skillnaden mellan å ena sidan det vetenskapliga yttrandet och å andra sidan den behöriga myndighetens skönmässiga bedömning domstolens dom av den 24 november 1993 i mål C-405/92, Mondiet, REG 1993, s. I-6133, punkt 31, och generaladvokaten Gulmanns förslag till avgörande i samma mål, punkt 28). Detta val måste emellertid vara förenligt med principen att skyddet för folkhälsan, säkerheten och miljön skall ges företräde framför ekonomiska intressen samt med principerna om proportionalitet och icke-diskriminering.

- 187 I gemenskapssystemet för förhandsgodkännande av läkemedel utövar den behöriga myndigheten i princip sin befogenhet att företa skönsmässig bedömning vid undersökningen av en begäran om godkännande för försäljning av ett läkemedel genom en avvägning mellan nyttan och risken med läkemedlet i fråga. Myndigheten har dock möjlighet att senare ompröva utvärderingen av detta förhållande mot bakgrund av nya vetenskapliga uppgifter.
- 188 Vad närmare beträffar de bevisregler som är tillämpliga i detta system ankommer det på det företag som ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel att visa dels att läkemedlet är effektivt, dels att det är oskadligt. Bevisningen skall särskilt grundas på undersökningar enligt bestämmelserna i direktiv 75/318.
- 189 Vid prövning av en ansökan om förnyelse av ett godkännande, som enligt artikel 10.1 i direktiv 65/65 endast gäller i fem år, skall utvärderingen av läkemedlet därefter enligt samma artikel göras med utgångspunkt från uppgifter om läkemedelsbiverkningar och annan information av betydelse för kontrollen av läkemedlet.
- 190 Det framgår för övrigt av artikel 10.2 i samma direktiv att det endast är "i undantagsfall och efter samråd med den sökande" som ett godkännande får meddelas på vissa särskilt angivna villkor, till exempel att ytterligare studier genomförs efter det att godkännandet meddelats. Dessa beslut i undantagsfall får fattas endast på objektiva och verifierbara grunder och skall bygga på något av de skäl som anges i del 4 G i bilagan till direktiv 75/318/EEG, det vill säga bland annat den omständigheten att den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte gör det möjligt för sökanden av godkännandet för försäljning att lämna fullständiga upplysningar angående läkemedlets effektivitet och ofarlighet vid normal användning.

191 I detta system är innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel, bortsett från i den speciella situation som avses i artikel 10.2 i direktiv 65/65, inte tvungen att under den tid då godkännandet är giltigt bevisa att läkemedlet är effektivt eller oskadligt. Såsom kommissionen har medgivit ankommer det obestriddligen på den behöriga myndigheten att visa att någon av dessa alternativa förutsättningar för ändring eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett godkännande för försäljning i artikel 11 i direktiv 65/65 föreligger. Att medge att rimliga tvivel beträffande ett läkemedels oskadlighet eller effektivitet vid osäkerhet inom vetenskapen kan motivera en försiktighetsåtgärd kan i motsats till vad sökandena har gjort gällande inte likställas med att bevisbördan kastas om.

192 Enligt försiktighetsprincipen skall ett godkännande för försäljning nämligen tillfälligt eller slutgiltigt återkallas om nya uppgifter ger upphov till allvarliga tvivel beträffande läkemedlets säkerhet eller effektivitet, om dessa tvivel medför att läkemedlets nytto-/riskförhållande bedöms som ofördelaktigt (se ovan punkt 178). I detta sammanhang behöver den behöriga myndigheten i enlighet med allmänna bevisregler endast presentera allvarliga och övertygande indicier som, även om de inte undanröjer osäkerheten inom vetenskapen, ger upphov till rimligt tvivel om att läkemedlet är oskadligt och effektivt.

193 I de delar av bestämmelserna där det framhålls att bedömningen av ett läkemedel är relativ, särskilt sjunde och åttonde skälet i direktiv 75/318, hänvisas vidare till ”utvecklingen av den vetenskapliga kunskapen” och till ”nya upptäckter”. Dessutom framgår det av inledningen till bilagan till direktiv 75/318 att nytto-/riskförhållandet skall bedömas fortlöpande utifrån samtliga nya uppgifter eller upplysningar som tillställs de behöriga myndigheterna.

194 Bortsett från de undantagsfall där den behöriga myndigheten i detalj medger att den gjorde en felaktig bedömning av det undersökta läkemedlet när den meddelade godkännandet eller eventuellt beslutade att godkännandet skulle kvarstå eller förnyas, måste det i detta sammanhang i princip endast anses vara motiverat att återkalla ett godkännande för försäljning om det i nya objektiva vetenskapliga eller medicinska uppgifter eller upplysningar finns stöd för antagandet att det föreligger en ny potentiell risk eller att effektivitet saknas. Det kan rimligen endast vara motiverat att tillämpa ett nytt bedömningskriterium, som är föremål för en ny konsensus inom läkarvetenskapen, under den tid då ett godkännande är giltigt, om denna utveckling grundas på nya uppgifter eller upplysningar.

195 Dessa villkor är fullt förenliga med kravet på att vid handläggningen av godkännande för försäljning av läkemedel säkerställa högsta hälsoskydds nivå. Innan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel meddelas måste sökanden nämligen styrka att läkemedlet har ett fördelaktigt nytto-/riskförhållande. Dessutom är godkännandets giltighetstid i princip begränsat till fem år med möjlighet till förnyelse. Under dessa omständigheter finns det i systemet med förhandsgodkännande, och i avsaknad av allvarliga indicier på motsatsen, skäl att förutsätta att läkemedlet i fråga under denna period har ett fördelaktigt nytto-/riskförhållande, dock utan att det påverkar möjligheten att återkalla godkännandet tillfälligt i brådskande fall. Om inga sådana indicier föreligger talar behovet av att inte minska urvalet av tillgängliga läkemedel för behandling av en viss affektion för att läkemedlet skall få finnas kvar på marknaden, så att det lämpligaste läkemedlet kan skrivas ut i varje enskilt fall.

## Undersökning av de omtvistade besluten

196 Rätten skall inledningsvis avgränsa domstolsprövningens omfattning, för att därefter bedöma huruvida de omtvistade besluten är rättsenliga.



- 197 Det förfarande som har instiftats genom artikel 15a i direktiv 75/319 kännetecknas av den avgörande betydelse som tillmäts KFS objektiva och grundliga vetenskapliga utvärdering av ämnena i fråga. Även om kommitténs yttrande inte är bindande för kommissionen har det en avgörande betydelse, varför kommissionens beslut, för det fall KFS yttrande skulle vara felaktigt, måste anses vara rättsstridigt på grund av åsidosättande av väsentliga formföreskrifter.
- 198 Då kommissionen inte är i stånd att själv göra vetenskapliga bedömningar avseende ett läkemedels effektivitet eller skadlighet, syftar den obligatoriska rådgivningen från KFS till att förse kommissionen med de uppgifter som behövs för den vetenskapliga bedömningen, så att kommissionen skall kunna fatta väl underbyggda beslut om vilka åtgärder som skall vidtas för att säkerställa en hög skyddsnivå för folkhälsan (se analogt beträffande kosmetika domstolens dom av den 25 januari 1994 i mål C-212/91, Angelopharm, REG 1994, s. I-171, punkterna 31, 32 och 38, samt förstainstansrättens dom i det ovannämnda målet Bergadem och Goupil mot kommissionen, punkt 64).
- 199 I detta sammanhang kan gemenskapsdomstolen vid bedömningen av huruvida ett beslut som kommissionen har fattat med stöd av artikel 15a i direktiv 75/319 är rättsenligt vara tvungen att pröva dels huruvida KFS vetenskapliga yttrande är rättsenligt i formellt hänseende, dels hur kommissionen har utövat sin befogenhet att företa skönsmässig bedömning.
- 200 Vad beträffar KFS yttrande kan förstainstansrätten inte ersätta kommitténs bedömning med sin egen. Domstolsprövningen avser nämligen endast frågorna huruvida KFS har fungerat på ett rättsenligt sätt och huruvida dess yttrande är koherent och motiverat. I sistnämnda avseende kan rätten endast pröva om yttrandet innehåller en motivering som gör det möjligt att bedöma de överväganden på vilka yttrandet grundas och om det har visats att det finns ett begripligt samband mellan de medicinska eller vetenskapliga konstaterandena och de slutsatser som yttrandet innehåller. I detta avseende måste KFS i sitt

yttrande ange vilka rapporter och vilken vetenskaplig sakkunskap den huvudsakligen stöder sig på och — för det fall skillnaden är betydande — närmare ange varför den avviker från slutsatserna i de rapporter eller sakkunnigutlåtanden som de berörda företagen har åberopat. Denna skyldighet föreligger särskilt om det råder osäkerhet inom vetenskapen. På grund av skyldigheten kan det, eftersom KFS rådgivning sker enligt ett kontradiktoriskt förfarande och med möjlighet till insyn, säkerställas att ämnet i fråga har varit föremål för en grundlig och objektiv vetenskaplig utvärdering grundad på en konfrontation mellan de mest företrädade vetenskapliga uppfattningarna och de vetenskapliga uppfattningar som har framförts av de berörda medicinska laboratorierna (se förstainstansrättens dom av den 15 december 1999 i mål T-27/98, Nardone mot kommissionen, REGP 1999, s. I-A-267 och s. II-1293, punkterna 30 och 88).

201 Vad beträffar kommissionens utövande av sin befogenhet att företa skönsmässig bedömning erinrar rätten om att en gemenskapsinstitution enligt fast rättspraxis har ett stort utrymme för skönsmässig bedömning när den tvingas göra en komplicerad bedömning och att domstolsprövningen därvid endast skall avse en kontroll av att det i samband med åtgärden i fråga inte har förekommit uppenbara fel eller maktmissbruk och att den behöriga myndigheten inte uppenbart har överskridit gränserna för sitt utrymme för skönsmässig bedömning (domstolens dom i det ovannämnda målet Mondiet, punkt 32, i det ovannämnda målet Förenade kungariket mot kommissionen, punkt 97, och av den 21 januari 1999 i mål C-120/97, Upjohn, REG 1999, s. I-223, punkt 34).

202 I förevarande fall har kommissionen i de omtvistade besluten motiverat återkallandet av godkännandena för försäljning av läkemedlen i fråga med hänvisning, i artikel 2 i besluten, till KFS vetenskapliga sammanfattningar som bifogades kommitténs slutliga yttranden och som finns bifogade till besluten.

203 Det framgår av nämnda vetenskapliga sammanfattningar att de omtvistade besluten är grundade på bedömningen att ämnena i fråga har ett negativt nytto-/riskförhållande, vilken gjordes till följd av en omprövning av ämnenas effektivitet enligt ett annat kriterium än det som hade tillämpats i KFS yttranden

av den 17 juli 1996 avseende samma ämnen sedda mot bakgrund av KFS utvärderingsrapport av den 18 juli 1996 (se ovan punkterna 23 och 24). Vad däremot beträffar säkerheten ansåg KFS i förevarande fall att riskerna med ämnena i fråga inte hade förändrats sedan år 1996, vilket klart framgår av kommitténs vetenskapliga sammanfattningar och bekräftas av kommissionens uttalanden i förevarande tvist. Genom att i sina vetenskapliga sammanfattningar avseende amfepramon och fentermin ange att risken för hjärtklaffåkommor inte kunde uteslutas uppgav KFS nämligen endast att det inte kunde bevisas att risken var obefintlig. Det framgår vidare uttryckligen av kommitténs vetenskapliga sammanfattningar beträffande samtliga ämnen i fråga att det inte finns några allvarliga indicier till stöd för antagandet att ämnena ökar risken för hjärtklaffåkommor. Vidare gjorde KFS vid sin undersökning av ämnenas nytto-/riskförhållande en avvägning mellan ämnenas påstådda avsaknad av effektivitet och de risker som redan hade beaktats år 1996.

204 Vad beträffar ämnenas effektivitet konstaterar förstainstansrätten att KFS redan år 1996 framhöll att det inte var styrkt att ämnena i fråga hade någon långsiktig effektivitet, att det inte fanns några uppgifter av betydelse avseende ämnenas inverkan på morbiditeten eller mortaliteten och att en viktökning inträffade omedelbart efter det att medicineringen hade avslutats. KFS medgav dock att ämnena kunde betraktas som effektiva eftersom en viktminskning med i genomsnitt två till fem kilo uppnåddes efter kortvarig behandling, och kommissionen anslöt sig till kommitténs uppfattning i sitt beslut av den 9 december 1996. Vad beträffar de ifrågakvarande ämnenas terapeutiska effekter grundas KFS yttranden av den 31 augusti 1999 och de omtvistade besluten, trots att nämnda bedömning utfaller annorlunda, på vetenskapliga och medicinska uppgifter som är helt identiska med de som beaktades år 1996, vilket kommissionen för övrigt har bekräftat.

205 I detta avseende noterar rätten att varken KFS, i sina slutliga yttranden, eller kommissionen, i de omtvistade besluten, i förevarande fall påstår att de grundar

sig på en bedömning av de acceptabla riskerna med hänsyn till de ifrågavarande läkemedlens terapeutiska effekter på kort sikt som skiljer sig från den som gjordes år 1996. Kommissionen har sålunda aldrig ifrågasatt den åtgärd som den valde år 1996, då den lät godkännandena för försäljning av dessa läkemedel kvarstå och endast ändrade sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper. Kommissionen har tvärtom bekräftat att nämnda val vid den tidpunkten var välgrundat.

206 Kommissionen har till stöd för att den vidtog helt andra åtgärder än de som vidtogs år 1996 endast anfört att den tillämpade kriteriet att läkemedlen skulle vara långsiktigt effektiva vid behandling av fetma.

207 Rätten noterar att detta kriterium inte utgör ett rättsligt kriterium som kompletterar eller ändrar kriteriet avseende effektivitet i artikel 11 i direktiv 65/65, utan ett rent vetenskapligt kriterium som specifikt avser utvärderingen av läkemedel vid behandling av fetma.

208 Kommissionen har vidare bekräftat att KFS inte beaktade den eventuella förekomsten av ersättningsämnen — vilka i förekommande fall mot bakgrund av de uppgifter som fanns tillgängliga år 1999 kunde ha haft ett mer fördelaktigt nytto-/riskförhållande — vid utvärderingen av ämnena i fråga, vilka i stället var föremål för en rent individuell bedömning (se ovan punkt 167). I detta avseende noterar rätten att varken KFS i sina yttranden eller kommissionen i de omtvistade besluten nämnde de två nya ämnen som var avsedda för behandling av fetma och som kunde användas långvarigt, trots att ämnena hade nämnts i en förberedande rapport som var gemensam för de tre förfarandena och i kommissionens svaromål i mål T-141/00 (se ovan punkterna 33 och 166). Under dessa omständigheter finns det inga uppgifter i handlingarna som ger anledning att tro att förekomsten av nämnda ämnen påverkade tillämpningen av kriteriet långsiktig effektivitet i förevarande fall.

209 I förevarande fall bekräftas det bland annat vid en undersökning av de på varandra följande förberedande rapporter som upprättades inom ramen för det administrativa förfarandet angående amfepramon att KFS vändning beträffande bedömningen av de ifrågavarande ämnens effektivitet inträffade efter det att KFS riktlinjer, som antogs redan i november 1997, trädde i kraft i juni 1998. Vad till exempel beträffar amfepramon angavs det sålunda i rapporten från arbetsgruppen för läkemedelsövervakning i maj 1998 och i Picon/Abadie-rapporten av den 4 juni 1998 att nämnda ämnens effektivitet vid behandling av fetma inte hade förändrats. Det var i skrivelserna till de berörda företagen av den 27 juli 1998 som utvärderingen av de ifrågavarande ämnens nytto-/riskförhållande för första gången nämndes mot bakgrund av KFS riktlinjer. I Castot/Fosset Martinetti/Saint Raymond-rapporten, som upprättades i april 1999, drogs slutsatsen att amfepramon inte var effektivt, eftersom behandling med läkemedel som innehåller ämnet endast fick pågå under tre månader, vilket enligt rapporten stred mot rekommendationen långvarig behandling i gällande riktlinjer. I ett arbetsdokument av den 12 april 1999 hänvisade slutligen professor Winkler till KFS riktlinjer för att avvisa de berörda företagens argument att inga nya uppgifter hade framkommit beträffande de ifrågavarande ämnens effektivitet eller säkerhet som gjorde att KFS yttrande från år 1996 avseende samma ämnen skulle frångås. Professor Winkler anförde att det år 1999 rådde allmän konsensus om att terapeutisk effekt vid behandling av fetma krävde en avsevärd och varaktig viktminskning (se ovan punkterna 28—30, 32 och 33). I den österrikiska begäran av den 31 augusti 1998 om hänskjutande till KFS avseende bland annat clobenzorex och de övriga ämnen som är i fråga i målen T-83/00—T-85/00 (se ovan punkt 61) nämndes vidare riktlinjerna som exempel på den senaste utvecklingen avseende de hungerdämpande preparatens effektivitet.

210 Det är dessutom klarlagt att tillämpningen av ett kriterium för bedömning av de ifrågavarande ämnens effektivitet i förevarande fall som skiljer sig från det kriterium som tillämpades år 1996 endast grundas på den påstådda utvecklingen av en "konsensus" inom läkarvetenskapen avseende kriteriet för bedömning av ett läkemedels effektivitet vid behandling av fetma, vilket kommissionen vid upprepade tillfällen har bekräftat såväl i sina skriftliga yttranden som vid

förhandlingen (se ovan punkterna 162 och 164). Denna nya konsensus påstås ha kommit till uttryck i KFS riktlinjer och i nationella riktlinjer, som återges i KFS vetenskapliga sammanfattningar. Det finns dock varken i dessa handlingar eller i KFS vetenskapliga sammanfattningar någon hänvisning till nya vetenskapliga uppgifter eller upplysningar, som inte fanns tillgängliga år 1996 och som skulle kunna förklara nämnda utveckling.

- 211 Under dessa omständigheter konstaterar rätten, såsom redan har fastslagits (se ovan punkterna 192—195), att enbart det förhållandet att ett vetenskapligt kriterium, eller mer konkret god klinisk sed — det vill säga den terapeutiska praxis som är den erkänt mest lämpliga mot bakgrund av aktuell vetenskaplig kunskap — har utvecklats, även om denna utveckling grundas på en konsensus inom läkarvetenskapen, inte ensamt kan motivera att ett godkännande för försäljning av ett läkemedel återkallas med stöd av artikel 11 i direktiv 65/65 om den inte grundas på nya vetenskapliga uppgifter eller upplysningar.
- 212 Dessutom konstaterar förstainstansrätten att det i vart fall varken framgår av KFS riktlinjer eller av de nationella riktlinjer som nämns i KFS yttranden av den 31 augusti 1999 att det finns ett nytt kriterium för bedömning av ett läkemedels effektivitet vid behandling av fetma.
- 213 Såsom sökandena har framhållit har KFS i sina riktlinjer uttryckligen angivit att de skall läsas "tillsammans med bilagan till direktiv 75/318" och att de således hänför sig till de kliniska studier av vilka resultaten måste medfölja de ursprungliga ansökningarna om godkännande för försäljning för de läkemedel som används för viktkontroll och som har presenterats enligt artikel 4 i direktiv 65/65. Såsom kommissionen har medgivit är det sålunda endast de allmänna övervägandena avseende behandling av fetma i riktlinjerna som är relevanta i förevarande fall.

- 214 I dessa allmänna överväganden anger KFS inte något effektivitetskriterium som skiljer sig från det som tillämpades år 1996. KFS framhåller att fetma är ett kroniskt kliniskt tillstånd som i regel kräver långvarig behandling för att en viktminskning skall kunna inledas och fortsätta. Kommittén tillägger att "behandling av fetma bör vara av betydelse på det kliniska planet och syfta till en varaktig viktminskning för att minska den morbiditet och mortalitet som hänger samman med affektionen". Denna formulering, som enligt de skriftliga yttranden som kommissionen efter att ha rådgjort med KFS gav in till förstainstansrätten till svar på en skriftlig fråga bekräftar att det kriterium avseende långsiktig effektivitet som har tillämpats i förevarande fall anges i riktlinjerna, innehåller dock inga nya uppgifter jämfört med formuleringen i utvärderingen av den 18 juli 1996, där KFS angav följande:

"Syftet med behandling av fetma bör vara att uppnå en varaktig och kliniskt relevant viktminskning, som kan minska kardio-vaskulära riskfaktorer för att förebygga morbiditet och mortalitet."

- 215 KFS går i riktlinjerna i själva verket igenom de olika terapeutiska, icke-farmakologiska och farmakologiska möjligheterna (amfetaminliknande eller serotoninpåverkande centralt verkande hungerdämpande preparat och orlistat, som höll på att utvecklas när riktlinjerna antogs). Ovannämnda utdrag avser sålunda samtliga kompletterande former av terapi som används vid behandling av fetma. KFS erinrar särskilt i inledningen till sina riktlinjer om att farmakoterapi endast betraktas som ett komplement till diet. Vad närmare beträffar de amfetaminliknande hungerdämpande preparaten, som de i förevarande fall ifrågavarande ämnena tillhör, framhåller KFS att "deras stimulerande eller euforiserande verkan har förknippats med en risk för missbruk". Vad mer allmänt sett beträffar centralt verkande hungerdämpande preparat anför kommittén även att det "har visats att en behandlingslängd som överstiger tre månader och ett 'body mass index' som överstiger 30 kg/m<sup>2</sup> ökar risken för att utveckla pulmonal arteriell hypertoni". Kommittén drar dock inte den slutsatsen att läkemedlen inte är effektiva eftersom de inte kan användas kontinuerligt under mer än en begränsad period.

216 Kommissionen har även — till svar på förstainstansrättens fråga avseende exakt i vilka formuleringar i KFS riktlinjer och i de tre övriga riktlinjer som har åberopats i KFS vetenskapliga sammanfattning kriteriet långsiktig effektivitet, såsom det har tillämpats i förevarande fall, anges — återgivit tre andra utdrag ur KFS riktlinjer. Rätten konstaterar dock att det kriterium som har tillämpats i förevarande fall inte anges i dessa utdrag. KFS angav nämligen under rubriken "Åtgärder för viktminskning" för det första följande: "En annan illustration av hur stor behandlingens verkan är bör kunna fås genom andelen personer som reagerar på olika behandlingsformer — med viktminskningar med mer än tio procent under en period på tolv månader." För det andra angav kommittén under samma rubrik följande: "Ytterligare ett kriterium på effektivitet är att viktminskningen skall bestå eller att en viktökning inte skall inträda efter det att platån [som oftast kan iakttas efter fem till sex månaders behandling] har nåtts." KFS begränsade sig därmed klart till att hänvisa till vissa kriterier för bedömning av ett läkemedels effektivitet vid behandling av fetma utan att ange att kriterierna var exklusiva. Tidigare under samma rubrik framhöll KFS vidare följande: "Betydande minskningar av vissa riskfaktorer kopplade till fetma har iakttagits vid viktminskningar med minst fem till tio procent av ursprungsvikten" och att "... en betydande grad av viktminskning med minst tio procent av ursprungsvikten kan visas... anses vara ett giltigt kriterium för effektivitet vid kliniska försök där nya ämnen mot fetma testas". Slutligen avsåg KFS uttryckligen de kliniska försök som skall genomföras för att ett nytt godkännande för försäljning av ett läkemedel skall kunna meddelas när kommittén under rubriken "Strategi för och utformning av kliniska försök" angav följande: "För närvarande krävs försök som visar verkningsarna av behandlingen under minst ett år, men i själva verket krävs det en längre framåtblickande studie för att en sökande skall kunna visa viktminskningens inverkan på morbiditet och mortalitet." I motsats till vad kommissionen har gjort gällande saknar sistnämnda rekommendation sålunda helt relevans i förevarande fall.

217 De tre nationella riktlinjer som nämns i KFS yttranden av den 31 augusti 1999 syftar till att presentera god klinisk sed vid behandling av fetma med avseende på bevis. De formuleringar i nämnda riktlinjer som kommissionen har återgivit till svar på förstainstansrättens ovannämnda fråga ger dock inget ytterligare stöd för det i förevarande fall tillämpade kriteriet avseende läkemedlets långsiktiga effektivitet. I de utdrag ur riktlinjerna från Royal College of Physicians som svaranden har åberopat framhålls att fetma är kroniskt, varvid följande anges:



”Behandlingsprogrammen bör utformas långsiktigt och om möjligt vara livet ut och innefatta åtgärder för att förebygga återfall.” Sådana program avser uppenbarligen alla former av terapi som används vid behandling av affektionen. De kan innefatta behandling genom medicinering, som dock enligt beslutet av den 9 december 1996 endast är en kompletterande behandling i andra hand.

218 De formuleringar i riktlinjerna från American Society for Clinical Nutrition som kommissionen har återgivit avser vidare obestridligen behandlingen av fetma som helhet och inte specifikt bedömningen av läkemedlens effektivitet. I dessa riktlinjer erinras det för övrigt om att farmakoterapi endast är en kompletterande behandling i andra hand.

219 I de skotska riktlinjerna från november 1996 avser slutligen den inledande definitionen av begreppet ”bibehållande av vikten”, enligt vilken ”med detta begrepp avses långvarigt, det vill säga under mer än två år, bibehållande av den kroppsvikt som uppnåddes efter viktminskningsperioden...”, allmänt sett samtliga former av terapi som används vid behandling av fetma. Definitionen leder inte till slutsatsen att bibehållandet av vikten under en sådan period utgör kriteriet för bedömning av läkemedlens effektivitet vid behandling av fetma. Under rubriken ”Val av läkemedel och behandlingens längd” i riktlinjerna, där långvarig användning av läkemedlen avses, anges vidare att ett flertal äldre läkemedel har lett till missbruk, att vissa har amfetaminliknande verkan och leder till beroende och att ”gruppen för utveckling av riktlinjerna [Guideline Development Group] anser att dessa läkemedel inte bör användas så länge de inte har varit föremål för någon separat utvärdering inom ramen för långvarig användning (längre än ett år)”. Denna formulering, som kommissionen har åberopat, avser sålunda sedd i sitt sammanhang närmare bestämt utvärderingen av de undersökta ämnenas biverkningar vid långvarig användning. Tidigare under samma rubrik i riktlinjerna anges att ovannämnda grupp ansåg att det var olämpligt att begränsa farmakoterapi till en period på högst tre månader och att

det kunde vara motiverat med kontinuerlig behandling, varvid det emellertid uttryckligen anges att denna fråga var föremål för en debatt. Det framgår sålunda inte av riktlinjerna att det såsom har påståtts föreligger en konsensus inom läkarvetenskapen för det i förevarande fall tillämpade kriteriet avseende långsiktig effektivitet. Dessutom hänvisas det inte till några nya uppgifter eller upplysningar som inte fanns tillgängliga år 1996 till stöd för att en behandling med medicinering begränsad till tre månader är olämplig.

- 220 Under dessa omständigheter och i avsaknad av nya vetenskapliga uppgifter eller upplysningar avseende bedömningen av de ifrågavarande ämnenas effektivitet utgjorde artikel 11 i direktiv 65/65 ett hinder för den behöriga myndighetens omprövning av den positiva bedömning av de ifrågavarande ämnenas effektivitet som hade gjorts år 1996. Härav följer att de omtvistade besluten i vart fall strider mot bestämmelserna i nämnda artikel.
- 221 De omtvistade besluten skall ogiltigförklaras i den del de avser de läkemedel som sökandena saluför.

### Rättegångskostnader

- 222 Enligt artikel 87.2 i rättegångsreglerna skall tappande part förpliktas att ersätta rättegångskostnaderna, om detta har yrkats. Sökandena har yrkat att svaranden skall förpliktas att ersätta samtliga rättegångskostnader, inklusive de kostnader som är hänförliga till de interimistiska förfarandena. Eftersom svaranden har tappat målet, skall sökandenas yrkande bifallas.

På dessa grunder beslutar

**FÖRSTAINSTANSRÄTTEN** (andra avdelningen i utökad sammansättning)

följande dom:

- 1) Kommissionens beslut av den 9 mars 2000 (K(2000) 452, K(2000) 453 och K(2000) 608) ogiltigförklaras i den del de avser de läkemedel som sökandena saluför.
  
- 2) Kommissionen skall ersätta samtliga rättegångskostnader, inklusive de kostnader som är hänförliga till de interimistiska förfarandena.

Moura Ramos

Tiili

Pirrung

Mengozzi

Meij

Avkunnad vid offentligt sammanträde i Luxemburg den 26 november 2002.

H. Jung

R.M. Moura Ramos

Justitiesekreterare

Ordförande

II - 5030

ARTEGODAN MOT KOMMISSIONEN

Innehållsförteckning

Tillämpliga bestämmelser .....	II - 4951
Direktiv 65/65/EEG .....	II - 4951
Direktiv 75/318/EEG .....	II - 4953
Direktiv 75/319/EEG .....	II - 4954
Gemenskapsregler för humanläkemedel .....	II - 4957
Bakgrund till tvisten .....	II - 4958
Kommissionens beslut K(96) 3608 slutlig/1 av den 9 december 1996 .....	II - 4960
Beslut K(2000) 453 om återkallande av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller amfepramon, vilket är omtvistat i målen T-74/00, T-76/00 och T-141/00 .	II - 4965
Beslut K(2000) 452 om återkallande av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller fentermin, vilket är omtvistat i målen T-132/00 och T-137/00 .....	II - 4972
Beslut K(2000) 608 om återkallande av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller bland annat clobenzorex, fenproporex och norpseudoefedrin, vilket är omtvistat i målen T-83/00, T-84/00 och T-85/00 .....	II - 4975
Förfarandet .....	II - 4978
Parternas yrkanden .....	II - 4981
Rättsfrågan .....	II - 4985
1. Grunden att kommissionen saknade behörighet att anta de omtvistade besluten ..	II - 4986
Parternas grunder och argument .....	II - 4986
Förstainstansrättens bedömning .....	II - 4992
Bestämmelser angående godkännandena för försäljning av de läkemedel som omfattas av de omtvistade besluten med hänsyn till principerna för övergångsbestämmelser .....	II - 4992
Den rättsliga betydelsen av meningsskiljaktigheten angående vilken inverkan beslutet av den 9 december 1996 har .....	II - 4994
Frågan vilken myndighet som är behörig att fatta beslut efter yttrande av KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319 .....	II - 4996
Klassificering av de nationella godkännanden för försäljning som medlemsstaterna har harmoniserat efter KFS yttrande enligt artikel 12 i direktiv 75/319.	II - 5003
	II - 5031

2. Tolkningen av villkoren för återkallande av godkännanden för försäljning av läkemedel i artikel 11 i direktiv 65/65 .....	II-5006
Kortfattad redogörelse för parternas argument .....	II-5006
Förstainstansrättens bedömning .....	II-5011
Kriterier för återkallande av ett godkännande för försäljning och bevisregler ...	II-5011
— Uteslutande beaktande av hälsoskyddshänsyn i besluten om godkännande av läkemedlen .....	II-5012
— Omprövning av nytto-/riskförhållandet mot bakgrund av nya uppgifter ..	II-5013
— Bevisregler mot bakgrund av försiktighetsprincipen .....	II-5014
Undersökning av de omtvistade besluten .....	II-5019
Rättegångskostnader .....	II-5029