URTEIL DES GERICHTS (Zweite erweiterte Kammer)

28. Januar 2003 *

In der Rechtssache T-147/00

Les Laboratoires Servier mit Sitz in Neuilly-sur-Seine (Frankreich), Prozessbevollmächtigte: Rechtsanwälte C. Norall, E. Wright, I. F. Utgès Manley, I. S. Forrester und J. Killick, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Klägerin,

gegen

Kommission der Europäischen Gemeinschaften, vertreten durch H. Støvlbæk und R. Wainwright als Bevollmächtigte, Zustellungsanschrift in Luxemburg,

Beklagte,

wegen Nichtigerklärung der Entscheidung K(2000) 573 der Kommission vom 9. März 2000 über die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln, die die Stoffe „Dexfenfluramin" und „Fenfluramin" enthalten,

* Verfahrenssprache: Englisch.

erlässt

DAS GERICHT ERSTER INSTANZ
DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN (Zweite erweiterte Kammer)

unter Mitwirkung des Präsidenten R. M. Moura Ramos sowie der Richterin V. Tiili und der Richter J. Pirrung, P. Mengozzi und A. W. H. Meij,

Kanzler: D. Christensen, Verwaltungsrätin

aufgrund des schriftlichen Verfahrens und auf die mündliche Verhandlung vom 7. und 8. Mai 2002,

folgendes

Urteil

Rechtlicher Rahmen

Richtlinie 65/65/EWG

1 Am 26. Januar 1965 erließ der Rat die Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 1965, Nr. 22, S. 369). Sie wurde mehrfach geändert, u. a. durch die Richtlinien 83/570/EWG des Rates vom 26. Oktober 1983 (ABl. L 332, S. 1) und

93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. L 214, S. 22) (im Folgenden in der geänderten Fassung: Richtlinie *65/65*). Nach dem in Artikel 3 dieser Richtlinie aufgestellten Grundsatz darf ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Richtlinie erteilt hat oder wenn eine solche Genehmigung nach der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. L 214, S. 1) erteilt wurde.

2 Artikel 4 der Richtlinie *65/65* sieht u. a. vor, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 3 von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu beantragen ist. Nach Artikel 5 wird die Genehmigung versagt, wenn sich ergibt, entweder dass die Arzneispezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder dass ihre therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder dass die Arzneispezialität nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist, oder wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen des Artikels 4 entsprechen. Nach Artikel 4b der Richtlinie *65/65* teilt bei der Genehmigung gemäß Artikel 3 die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person mit, dass sie die in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 9 genannte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, deren Inhalt in Artikel 4a festgelegt ist, genehmigt.

3 Nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie *65/65* ist die Genehmigung fünf Jahre gültig und kann nach einer von der zuständigen Behörde vorzunehmenden Prüfung der Unterlagen, die insbesondere eine Übersicht über den Stand der Angaben zur Pharmakovigilanz und die übrigen für die Arzneimittelüberwachung maßgebenden Informationen enthalten, für jeweils fünf Jahre verlängert werden.

4 Artikel 11 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 sieht Folgendes vor:

„Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels aus oder widerrufen sie, wenn sich herausstellt, entweder dass das Arzneimittel [bei bestimmungsgemäßem Gebrauch] schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist. Die therapeutische Wirksamkeit fehlt, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen."

5 Nach Artikel 21 der Richtlinie 65/65 darf die Genehmigung für das Inverkehrbringen nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen versagt, ausgesetzt oder widerrufen werden.

Richtlinie 75/318/EWG

6 Die Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln (ABl. L 147, S. 1), die mehrfach geändert wurde, u. a. durch die Richtlinien 83/570 und 93/39 (im Folgenden in der geänderten Fassung: Richtlinie 75/318), enthält gemeinsame Regeln für die Durchführung der in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65 vorgesehenen Versuche und legt die Angaben fest, die nach Artikel 4 Absatz 2 Nummern 3, 4, 6 und 7 dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels beizufügen sind.

7 Die siebte und die achte Begründungserwägung dieser Richtlinie lauten:

„Die Begriffe ‚Schädlichkeit' und ‚therapeutische Wirksamkeit' in Artikel 5 der Richtlinie 65/65/EWG können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass die therapeutische Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potentiellen Risiken. Der Antrag muss abgelehnt werden, wenn diese Voraussetzung nicht gegeben ist.

Da die Beurteilung der Schädlichkeit und der therapeutischen Wirksamkeit sich auf Grund neuer Erkenntnisse ändern kann, sollten die Vorschriften und Nachweise in regelmäßigen Zeitabständen dem wissenschaftlichen Fortschritt angepasst werden."

Richtlinie 75/319/EWG

8 Die Zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 147, S. 13) die mehrfach geändert wurde, u. a. durch die Richtlinien 83/570 und 93/39 (im Folgenden in der geänderten Fassung: Richtlinie 75/319), führt in Kapitel III (Artikel 8 bis 15c) ein mit Schiedsverfahren der Gemeinschaft verbundenes Verfahren für die gegenseitige Anerkennung der nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen ein (Artikel 9).

9 Diese Richtlinie sieht ausdrücklich vor, dass nach dem Verfahren des Artikels 13 der Ausschuss für Arzneispezialitäten (im Folgenden: Ausschuss) der Europäi-

schen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln befasst wird, wenn ein Mitgliedstaat im Rahmen des in Artikel 9 geschaffenen Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung der Auffassung ist, dass Anlass zu der Annahme besteht, dass die Genehmigung eines Arzneimittels eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen kann, und die Mitgliedstaaten innerhalb der vorgeschriebenen Frist keine Einigung erzielen (Artikel 10 der Richtlinie), im Fall abweichender Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Erteilung, Aussetzung oder Rücknahme nationaler Genehmigungen (Artikel 11) und in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse (Artikel 12). Außerdem unterwirft sie die Änderung, Aussetzung oder Rücknahme der nach den Bestimmungen ihres Kapitels III erteilten Genehmigungen ausdrücklich den Verfahren der Artikel 13 und 14 (Artikel 15 und 15a). Schließlich sieht Artikel 15b die entsprechende Anwendung der Artikel 15 und 15a bei Arzneimitteln vor, die von den Mitgliedstaaten aufgrund eines Gutachtens des Ausschusses gemäß Artikel 4 der Richtlinie 87/22/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie (ABl. L 15, S. 38), vor dem 1. Januar 1995 genehmigt worden sind. Die Verfahren der Artikel 12 und 15a der Richtlinie 75/319 sind im vorliegenden Fall von besonderem Interesse.

10 Artikel 12 der Richtlinie 75/319 lautet:

„Die Mitgliedstaaten oder die Kommission oder der Antragsteller bzw. der Inhaber einer Genehmigung können in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuss mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 13 befassen, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung bzw. über jede andere Änderung der Bedingungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen entscheiden, die für erforderlich gehalten wird, insbesondere zur Berücksichtigung der [im Rahmen des Systems der Pharmakovigilanz] gemäß Kapitel Va gesammelten Informationen.

Der betreffende Mitgliedstaat oder die Kommission geben die Frage, mit der der Ausschuss befasst werden soll, deutlich an und unterrichten die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person.

Die Mitgliedstaaten und die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person übermitteln dem Ausschuss alle verfügbaren Informationen im Hinblick auf die betreffende Angelegenheit."

11 Artikel 15a der Richtlinie 75/319 lautet:

„(1) Ist ein Mitgliedstaat der Ansicht, dass die Änderung der Bedingungen für eine Genehmigung, die gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilt worden ist oder deren Aussetzung oder Rücknahme für den Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist, so verweist der betreffende Mitgliedstaat diese Angelegenheit unverzüglich zur Anwendung der Verfahren gemäß den Artikeln 13 und 14 an den Ausschuss.

(2) Ist eine Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit dringend erforderlich, so kann der Mitgliedstaat unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 12 in Ausnahmefällen bis zu einer endgültigen Entscheidung das Inverkehrbringen und die Anwendung des betreffenden Arzneimittels in seinem Hoheitsgebiet aussetzen. Er hat die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag über die Gründe dieser Maßnahme zu unterrichten."

12 Artikel 13 der Richtlinie 75/319 regelt das Verfahren vor dem Ausschuss, der ein begründetes Gutachten abgibt. Nach Artikel 13 Absatz 5 muss die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln das endgültige Gutachten des Ausschusses den Mitgliedstaaten, der Kommission und der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person zusammen mit einem Bericht übermitteln, der die Beurteilung des Arzneimittels enthält und die Gründe für seine Schlussfolgerungen angibt. Artikel 14 der Richtlinie regelt das gemeinschaftliche Entscheidungsverfahren. Nach Absatz 1 Unterabsatz 1 erstellt die Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Gutachtens des Ausschusses unter Berücksichtigung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften einen Entwurf der Entscheidung über den Antrag. Absatz 1 Unterabsatz 3 lautet: „Entspricht der

Entscheidungsentwurf ausnahmsweise nicht dem Gutachten der Agentur, so hat die Kommission auch eine eingehende Begründung der Abweichung beizufügen." Die endgültige Entscheidung wird nach dem Regelungsverfahren der Artikel 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse (ABl. L 184, S. 23) erlassen. In diesem Verfahren wird die Kommission von dem durch Artikel 2b der Richtlinie 75/318 eingesetzten Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel unterstützt.

Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel

13 Alle für Humanarzneimittel geltenden Richtlinien, die das „dezentralisierte Gemeinschaftsverfahren" regeln, insbesondere die Richtlinien 65/65, 75/318 und 75/319, waren Gegenstand einer Kodifizierung durch die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311, S. 67, im Folgenden: Kodex). Auch wenn der Kodex zum Zeitpunkt des Erlasses der angefochtenen Entscheidung noch nicht in Kraft war, ist er gegebenenfalls zu berücksichtigen. Da der Kodex die Bestimmungen der Richtlinien 65/65 und 75/319 in einem strukturierteren Rahmen unverändert wiedergibt, fügt sich die systematische Analyse der Bestimmungen von Kapitel III der letztgenannten Richtlinie in die Systematik des Kodexes ein.

Sachverhalt

14 Die Klägerin ist Inhaberin von — ursprünglich von den zuständigen nationalen Behörden erteilten — Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die die serotoninerg wirkenden Anorektika Fenfluramin oder Dexfenfluramin enthalten. Diese Appetitzügler mit zentraler Wirkung — d. h. mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem — beschleunigen das Sättigungsgefühl und werden zur Behandlung von Fettleibigkeit eingesetzt. In Europa wurde für

Fenfluramin-haltige Arzneimittel erstmals im Jahr 1965 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Richtlinie 65/65 erteilt und für Dexfenfluramin-haltige Arzneimittel im Jahr 1985. In den Vereinigten Staaten wurde nach Angaben der Klägerin Fenfluramin in den siebziger Jahren und Dexfenfluramin im Jahr 1996 zugelassen.

15 Dexfenfluramin und Fenfluramin waren bereits Gegenstand der Entscheidung K(96) 3608 endg./2 der Kommission vom 9. Dezember 1996 über die Zulassung der Humanarzneimittel, die folgende Stoffe enthalten: Dexfenfluramin, Fenfluramin (im Folgenden: Entscheidung vom 9. Dezember 1996). Diese Entscheidung erging im Anschluss an ein Gutachten des nach Artikel 12 der Richtlinie 75/319 befassten Ausschusses (siehe unten, Randnrn. 21 bis 26).

16 Nachdem in der Connolly-Studie (New England Journal of Medicine [NEJM] 1997, vol. 337) und in einem im Juli 1997 veröffentlichten Gutachten der Food and Drug Administration (Nahrungs- und Arzneimittelbehörde der USA) mit dem Titel „Health Advisory on Fenfluramine/Phentermine for Obesity" über eine Reihe von Fällen von Herzklappenveränderungen berichtet worden war, die in den Vereinigten Staaten hauptsächlich bei Patienten aufgetreten waren, die Fenfluramin in Kombination mit Phentermin eingenommen hatten, nahmen die Klägerin und ihre Lizenznehmer die Fenfluramin- oder Dexfenfluramin-haltigen Arzneimittel sofort vom Markt, bis durch ergänzende Studien ihre Sicherheitsmerkmale bestätigt werden können.

17 Im September 1997 wurden angesichts der berichteten Fälle die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Dexfenfluramin- oder Fenfluramin-haltigen Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten und in den Vereinigten Staaten ausgesetzt.

18 Mit Entscheidung vom 9. März 2000, die nach einer Neubewertung dieser Stoffe auf der Grundlage von Artikel 15a der Richtlinie 75/319 erlassen wurde, ordnete

die Kommission die Rücknahme der Zulassung von Humanarzneimitteln an, die die Stoffe „Dexfenfluramin" und „Fenfluramin" enthalten (Entscheidung K[2000] 573, im Folgenden: angefochtene Entscheidung). In Anhang I dieser Entscheidung sind die fraglichen Arzneimittel, die sie vermarktenden Unternehmen — die Klägerin, ihre Tochtergesellschaften und ihre Lizenznehmer — und die betroffenen Mitgliedstaaten aufgeführt.

19 Die Klägerin hat auf eine schriftliche Frage des Gerichts geantwortet, dass der — in Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 festgelegte — Gültigkeitszeitraum der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von fünf Jahren bei einigen der von ihr vermarkteten und von der angefochtenen Entscheidung erfassten Arzneimittel bereits vor Erlass dieser Entscheidung geendet habe. In der mündlichen Verhandlung hat die Klägerin allerdings mitgeteilt, zum Zeitpunkt des Erlasses der Entscheidung seien diese Genehmigungen Gegenstand von Verfahren zu ihrer Verlängerung vor den zuständigen Behörden der betreffenden Mitgliedstaaten gewesen. Diese Verfahren seien nach Erlass der angefochtenen Entscheidung unterbrochen worden. Die Genehmigungen blieben somit nach den einschlägigen nationalen Vorschriften in Kraft, bis über die Verlängerungsanträge entschieden worden sei. Diesem Vorbringen hat die Kommission nicht widersprochen.

20 In der mündlichen Verhandlung hat die Klägerin jedoch hinzugefügt, inzwischen seien die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel von den zuständigen Behörden der betreffenden Mitgliedstaaten entweder ausgesetzt oder in Durchführung der angefochtenen Entscheidung zurückgenommen worden.

Entscheidung K(96) 3608 endg./2 der Kommission vom 9. Dezember 1996

21 Am 17. Mai 1995 wandte sich die Bundesrepublik Deutschland gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319 an den Ausschuss und teilte ihm ihre Bedenken hinsichtlich der Risiken mit, die mit bestimmten zentral wirkenden Anorektika verbunden

seien, zu denen die von der Klägerin vermarkteten Arzneimittel mit serotoninerg wirkenden Stoffen sowie die „amphetaminartigen" Anorektika gehörten. Während letztere die Weiterleitung von Nervenreizen auf der Ebene der Neurotransmitter erhöhen (Katecholamine) und in der Regel stimulierende Wirkung haben, haben serotoninerg wirkende Anorektika, die die Freisetzung von Serotonin erhöhen und seine Wiederaufnahme hemmen, keine stimulierende oder euphorisierende Wirkung. Die zuständige deutsche Behörde hatte den Verdacht, dass alle diese Arzneimittel eine primäre pulmonale arterielle Hypertonie (PPH) hervorrufen könnten.

22 Der Ausschuss leitete das in Artikel 13 der Richtlinie 75/319 vorgesehene Verfahren ein, um diese beiden Gruppen von Anorektika zu prüfen.

23 In seinem wissenschaftlichen Gutachten vom 5. Februar 1996 analysierte der Berichterstatter Dr. Le Courtois das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anorektika. Dabei wies er zum einen, gestützt auf den Bericht über die internationale PPH-Studie (International Primary Pulmonary Hypertension Study, im Folgenden: IPPH-Studie) vom 7. März 1995, auf das Risiko einer „meist tödlich verlaufenden" PPH hin. Weiter führte er aus: „Wenn die Fettleibigkeit derart schwerwiegend ist, dass sie die Lebenserwartung des Patienten verkürzt, ist ... im Rahmen eines umfassenden Konzepts, das diätetische Maßnahmen, Psychotherapie und körperliche Aktivität einschließt, eine ergänzende medikamentöse Behandlung erforderlich. Die Anorektika stellen heute die einzige verfügbare medikamentöse Behandlung dar und haben somit ihren Platz bei der Behandlung von Fettleibigkeit." Speziell zu Fenfluramin und Dexfenfluramin vertrat er die Ansicht, sie entsprächen dem Kriterium der Langzeitwirkung (ein Jahr) und dem Zweck der Behandlung der Fettleibigkeit, einen längeren und dauerhaften Gewichtsverlust zu erreichen. Dass diese Stoffe nicht zu Abhängigkeit führten, erleichtere ihre Langzeitanwendung. Es gebe allerdings einen deutlichen Zusammenhang zwischen PPH und diesen Stoffen. Auch wenn sie am wirksamsten erschienen, sei zudem ihre Eignung zur Verringerung der Morbidität und der Mortalität noch nicht erwiesen. Im Ergebnis schlug der Berichterstatter eine Harmonisierung bestimmter Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale der fraglichen Arzneimittel vor.

24 Am 17. Juli 1996 legte der Ausschuss ein endgültiges Gutachten für Fenfluramin und Dexfenfluramin vor. Er empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Verbindung mit einer Reihe von Änderungen in Bezug auf die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel, die diese Stoffe enthalten.

25 In seiner schriftlichen Beurteilung aller Anorektika vom 18. Juli 1996 führte der Ausschuss aus, nach den Schlussfolgerungen der Arbeitsgruppe „Pharmakovigilanz", die sich aus nationalen Sachverständigen im Bereich der Pharmakovigilanz zusammensetzt und die Aufgabe hat, den Ausschuss in Fragen der Sicherheit von Arzneimitteln zu beraten, habe der Bericht über die IPPH-Studie vom 7. März 1995 einen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Anorektika und dem Auftreten von PPH nachgewiesen. Wie den Akten zu entnehmen ist, wurde diese Studie von 1992 bis 1994 auf Initiative der Klägerin von einer Gruppe unabhängiger internationaler Sachverständiger für Epidemiologie und Pneumologie durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von PPH und dem Vorliegen einer Reihe von Faktoren, insbesondere der Einnahme von Anorektika, zu bewerten. Weiter führte der Ausschuss u. a. aus, Fälle von PPH seien in Verbindung mit allen zentral wirkenden Anorektika (mit Ausnahme von Fenbutrazat und Propylhexedrin) berichtet worden. Es handele sich um einen „Klasseneffekt". Speziell zu Fenfluramin und Dexfenfluramin stellte er fest, dass diese Stoffe kürzlich Gegenstand von Lang- und Kurzzeitstudien sowie von Gutachten und zahlreichen Veröffentlichungen gewesen seien. Ihre Langzeitwirkung sei erwiesen. Diese Wirkung sei allerdings nur hinsichtlich des Gewichtsverlusts belegt. Unter diesen Umständen falle das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anorektika günstig aus, sofern die Zusammenfassung der Merkmale der fraglichen Arzneimittel geändert werde.

26 Dieses Verfahren führte zum Erlass der Entscheidung vom 9. Dezember 1996, die sich ausdrücklich auf die Artikel 12 und 14 der Richtlinie 75/319 stützt. Im Einklang mit dem Gutachten des Ausschusses vom 17. Juli 1996 gab die Kom-

mission den betroffenen Mitgliedstaaten auf, bestimmte klinische Angaben zu ändern, die bei der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel in den Zusammenfassungen ihrer Merkmale enthalten waren. Sie schrieb folgende klinische Angaben vor:

„Anwendungsgebiete

Unterstützende Behandlung einer Diät bei Patienten mit Übergewicht und einem Körper-Masse-Index von mindestens 30 kg/m^2, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Hinweis: In einer kürzlich über ein Jahr durchgeführten, kontrollierten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der auf die Behandlung ansprechenden Personen nach Gabe von Dexfenfluramin oder Fenfluramin in Verbindung mit einer niedrig kalorischen Diät nach einem Jahr doppelt so hoch war wie nach einer Diät allein. Es wurde eine Abnahme des Ausgangsgewichts um 10 % bei 35 % bzw. 17 % der Patienten festgestellt. Die Wirksamkeit wurde lediglich im Hinblick auf eine Gewichtsverringerung nachgewiesen. Signifikante Daten über Veränderungen der Morbidität und Mortalität liegen bisher noch nicht vor."

„Dosierung und Darreichungsform

Es wird empfohlen, die Behandlung unter Aufsicht von Ärzten durchzuführen, die Erfahrung bei der Behandlung von Übergewicht haben.

...

Die Behandlung des Übergewichts sollte im Rahmen eines umfassenden Konzeptes erfolgen, das diätetische, medizinische und psychotherapeutische Methoden einschließt.

...

Die Behandlung sollte nur bei denjenigen Patienten eine Dauer von 3 Monaten überschreiten, die auf die Behandlung angesprochen haben, d. h. deren Ausgangsgewicht innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn um 10 % oder mehr zurückgegangen ist.

Die Behandlung sollte nicht fortgesetzt werden, es sei denn, eine weitere Gewichtsabnahme kann erreicht werden.

Es liegen keine Daten über die Wirksamkeit dieser Produkte bei einer länger als ein Jahr dauernden Behandlung vor."

„Gegenanzeigen

— Pulmonale arterielle Hypertonie

— Aktuelle oder aus der Vorgeschichte bekannte kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen

— Aktuelle oder früher aufgetretene psychische Erkrankungen, einschließlich Magersucht (Anorexia nervosa) und Depressionen

— Neigung zu Arzneimittelmissbrauch, bestehende Alkoholabhängigkeit

— Kinder unter 12 Jahren.

Eine gleichzeitige Behandlung mit einem anderen zentral wirkenden Appetitzügler ist wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten einer möglicherweise tödlich verlaufenden pulmonalen Hypertonie kontraindiziert."

„Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

...

Es wurden Fälle von schwerer, oft tödlich verlaufender pulmonaler Hypertonie bei Patienten berichtet, die einen Appetitzügler [dieser Art] eingenommen hatten. Eine epidemiologische Untersuchung hat gezeigt, dass die Einnahme von Dexfenfluramin oder Fenfluramin ein Risikofaktor für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie ist und dass die Einnahme von Appetitzüglern in einem engen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung stand. In Anbetracht des seltenen, aber schwerwiegenden Risikos sind folgende Hinweise angebracht:

— Die Angaben zum Anwendungsgebiet und zur Behandlungsdauer müssen genau beachtet werden.

— Eine Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten und ein Körpermasseindex von 30 (kg/m^2) oder mehr erhöhen das Risiko für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie.

— Das Auftreten oder die Verschlimmerung einer Atemnot bei Belastung (Belastungsdyspnoe) lassen auf die Möglichkeit einer pulmonalen arteriellen Hypertonie schließen. In diesen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen und der Patient einer fachärztlichen Untersuchung unterzogen werden."

Schließlich sind in der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 als unerwünschte Wirkungen die PPH, bestimmte Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (im Wesentlichen Depressionen, Verwirrtheitszustände, Unruhe, Schlafstörungen, Benommenheit und Schwindelanfälle) und kardiovaskuläre Wirkungen (im Wesentlichen Tachykardie und Synkopen) genannt.

Angefochtene Entscheidung

27 Nachdem mehrere Mitgliedstaaten die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln über ihren Beschluss unterrichtet hatten, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Fenfluramin- oder Dexfenfluramin-haltigen Arzneimitteln auszusetzen (siehe oben, Randnr. 17), wurde die Frage am 22. Oktober 1997 gemäß Artikel 15a der Richtlinie 75/319 dem Ausschuss unterbreitet.

28 Der Bericht und der ergänzende Bericht („Bericht Picon/Abadie" und „Bericht Castot/Costagliola/Fosset Martinetti/Ropers") wurden im Juni 1998 und im April 1999 vorgelegt. Am 22. April 1999 gab der Ausschuss sein erstes Gutachten zur wissenschaftlichen Bewertung der Dexfenfluramin- und Fenfluramin-haltigen Arzneimittel ab und empfahl die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel.

29 Am 11. Mai 1999 legte die Klägerin gemäß Artikel 13 Absatz 4 Satz 2 der Richtlinie 75/319 beim Ausschuss Widerspruch gegen dieses Gutachten ein. Der Berichterstatter und der Zweitberichterstatter in diesem Widerspruchsverfahren legten Berichte vor („Bericht O'Mahony/Slattery" vom 19. Juli 1999 mit Aktualisierung vom 20. August 1999 und „Bericht Van Bronswijk" vom 16. Juli 1999).

30 In seinem endgültigen Gutachten vom 31. August 1999 zu Dexfenfluramin- oder Fenfluramin-haltigen Arzneimitteln wies der Ausschuss den Widerspruch der Klägerin zurück und hielt an seiner Empfehlung fest, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel zurückzunehmen, da sie ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufwiesen.

31 In seinen diesem Gutachten beigefügten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und in seinem Bericht zur Beurteilung von Dexfenfluramin und Fenfluramin vom 31. August 1999 führt der Ausschuss aus, die zwei wichtigsten Sicherheitsbedenken, die besprochen worden seien, bezögen sich auf PPH und Herzklappenveränderungen „bei bestimmungsgemäßem Gebrauch".

32 In Bezug auf PPH stützt er sich zum einen auf die Stellungnahmen zu den bis 31. Dezember 1998 eingegangenen Spontanmeldungen von 105 Fällen von PPH und zum anderen auf die IPPH-Studie. Er verweist auf den Bericht über diese

Studie vom 7. März 1995, den im New England Journal of Medicine vom 29. August 1996 veröffentlichten Abschlussbericht der IPPH-Studie (NEJM, vol. 335, Nr. 9) sowie die in Autorenmitteilungen veröffentlichten Ergebnisse für Fenfluraminderivate (NEJM vom 11. Februar 1999, vol. 340, Nr. 6). Der Ausschuss „prüfte die IPPH-Studie im Lichte der vorgebrachten Argumente" der Inhaber der betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen und kam zu dem Schluss, dass „die aus dieser Studie hervorgehenden starken Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen Anorektika und PPH nach wie vor Bestand haben".

33 Zu den Herzklappenveränderungen stellt der Ausschuss fest, bei den im Rahmen der Spontanerfassung gemeldeten Fällen von Herzklappenveränderungen seien die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Allgemeinen seit durchschnittlich fünf Monaten mit einer Kombination von Anorektika behandelt worden. Aus den Fallberichten gehe hervor, dass die Funktionsstörungen der Herzklappen unter Umständen schwerwiegend seien und manchmal einen chirurgischen Eingriff erforderten. Es gebe keine endgültigen Angaben zum klinischen Verlauf (Verschlechterung oder Rückbildung) dieser Herzklappenveränderungen. Epidemiologische Studien, insbesondere die Studien von Jick, Weissman und Khan (NEJM vom 10. September 1998, vol. 339, Nr. 11), zeigten u. a. Folgendes: 1. Die überzeugendsten Vergleichsstudien wiesen auf einen Zusammenhang zwischen Dexfenfluramin und Fenfluramin und dem Auftreten von Funktionsstörungen der Herzklappen hin. 2. Es handele sich wahrscheinlich um einen kausalen Zusammenhang, was dadurch gestützt werde, dass die Effekte von der Dosis und der Behandlungsdauer abhängig seien, worauf einige Studien schließen ließen. 3. Die Prävalenz von Herzklappenveränderungen (die die Zahl der von der Erkrankung betroffenen Patienten und deren Dauer widerspiegele) sei bei kurzer Behandlungsdauer, z. B. weniger als drei Monate, möglicherweise nur leicht erhöht. Diese Ergebnisse könnten die geringe Zahl von Berichten in Europa erklären. 4. Der Zusammenhang bestehe, wenn Dexfenfluramin oder Fenfluramin allein angewandt würden. Es bleibe unklar, ob eine Kombinationstherapie mit anderen Anorektika das Risiko erhöhe. Einige Daten stützten diese Hypothese, aber sie würden von einer längeren Behandlungsdauer beeinflusst, wenn die Kombination von Anorektika angewandt worden sei. Der Ausschuss kommt zu folgendem Ergebnis: „Obgleich ein ursächlicher Wirkungsmechanismus bisher nicht gefunden wurde und obwohl eine große Variationsbreite in der Meldehäufigkeit für Spontanberichte über Herzklappenstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Dexfenfluramin und Fenfluramin besteht, [weisen] die Daten aus Spontanberichten und aus zahlreichen epidemiologischen Studien darauf [hin], dass bei Patienten, die mit Dexfenfluramin und Fenfluramin behandelt werden, das Risiko von Funktionsstörungen der Herzklappen besteht."

34 Zur Wirksamkeit führt der Ausschuss aus: 1. Der durchschnittliche Effekt der betreffenden Stoffe sei gering und liege unabhängig von der Behandlungsdauer nie über 3 bis 4 kg. In der „INDEX-Studie" einer einjährigen Anwendung von Dexfenfluramin sei der Prozentsatz der auf die Behandlung ansprechenden Personen, d. h. der Patienten, die mindestens 10 % ihres ursprünglichen Gewichts verloren hätten, fast doppelt so hoch wie in der Placebogruppe. 2. Die Aufrechterhaltung einer anhaltenden Gewichtsreduktion sei mit Dexfenfluramin oder Fenfluramin bei einer einjährigen Behandlungsdauer nachgewiesen worden. 3. Der Gewichtsverlust habe zu keiner Veränderung der Fettverteilung geführt, die einen anerkannten kardiovaskulären Risikofaktor darstelle. 4. Die Auswirkungen auf stoffwechselbedingte Risikofaktoren seien nicht größer gewesen, als man infolge des Gewichtsverlusts habe erwarten können, und hätten nicht allein auf Dexfenfluramin oder Fenfluramin zurückgeführt werden können. 5. Ein Wiedererreichen des Gewichts sei beobachtet worden, sobald die Behandlung beendet worden sei. Der Ausschuss zieht daraus folgenden Schluss:

„Das Ziel der Behandlung von Fettleibigkeit besteht darin, einen klinisch relevanten und anhaltenden Gewichtsverlust zu erreichen, der geeignet ist, kardiovaskuläre und sonstige anerkannte Risikofaktoren und die damit zusammenhängende Morbidität und Mortalität herabzusetzen. Dieses Ziel kann nur mit einer langfristigen Behandlung erreicht werden. Diese Erkenntnis beruht auf im Laufe von Jahren gesammelten wissenschaftlichen Erkenntnissen und findet in gegenwärtigen medizinischen Empfehlungen ihren Niederschlag. Die begrenzte therapeutische Wirksamkeit von Dexfenfluramin und Fenfluramin ist daher im Hinblick auf ihre Sicherheitsprofile zu bewerten."

35 Nach einer Abwägung dieser „begrenzten" therapeutischen Wirksamkeit und des „bekannten Risiko[s] für [PPH], das in der Entscheidung ... vom 9. Dezember 1996 umfassend Berücksichtigung fand", sowie der Tatsache, dass es „aufgrund von pharmakoepidemiologischen Belegen und Spontanberichten Beweise dafür gibt, dass Dexfenfluramin und Fenfluramin mit dem Auftreten von Funktionsstörungen der Herzklappen, insbesondere der Aortenklappen, in Zusammenhang stehen", vertrat der Ausschuss die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Stoffe ungünstig sei, und befürwortete die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller diese Stoffe enthaltenden Arzneimittel.

36 Am 9. März 2000 erließ die Kommission die angefochtene Entscheidung. In Artikel 1 des verfügenden Teils dieser Entscheidung gibt sie den Mitgliedstaaten auf, „die gemäß Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 65/65/EWG erteilten einzelstaatlichen Zulassungen für die in Anhang I [der Entscheidung] aufgelisteten Arzneimittel, die die Stoffe ‚Dexfenfluramin' und ‚Fenfluramin' enthalten", zurückzunehmen. Sie begründet dies in Artikel 2 der Entscheidung mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen im endgültigen Gutachten des Ausschusses vom 31. August 1999 zu den fraglichen Stoffen (Anhang II). In Artikel 3 der angefochtenen Entscheidung verpflichtet sie die betroffenen Mitgliedstaaten, der Entscheidung innerhalb von 30 Tagen nach ihrer Bekanntgabe nachzukommen.

Verfahren und Anträge der Parteien

37 Mit Klageschrift, die am 31. Mai 2000 bei der Kanzlei des Gerichts eingegangen ist, hat die Klägerin die vorliegende Klage erhoben.

38 Mit Beschluss vom 14. März 2002 hat das Gericht die Rechtssache nach Artikel 51 § 1 seiner Verfahrensordnung an die Zweite erweiterte Kammer verwiesen.

39 Mit Beschluss vom 25. April 2002 hat der Präsident der Zweiten erweiterten Kammer nach Anhörung aller Parteien die vorliegende Rechtssache mit den verbundenen Rechtssachen T-74/00, T-76/00, T-83/00 bis T-85/00, T-132/00, T-137/00 und T-141/00 zu gemeinsamer mündlicher Verhandlung verbunden.

40 Das Gericht (Zweite erweiterte Kammer) hat auf Bericht des Berichterstatters die mündliche Verhandlung eröffnet. Im Rahmen von verfahrensleitenden Maßnahmen sind die Parteien aufgefordert worden, bestimmte Unterlagen vorzulegen und bestimmte schriftliche Fragen des Gerichts zu beantworten. Sie sind dieser Aufforderung nachgekommen.

41 Die Parteien haben in der Sitzung vom 7. und 8. Mai 2002 mündlich verhandelt und Fragen des Gerichts beantwortet. In dieser Sitzung sind auf Antrag der Parteien auch die sie unterstützenden Sachverständigen gehört worden.

42 Die Klägerin beantragt,

— die angefochtene Entscheidung für nichtig zu erklären;

— der Beklagten die Kosten aufzuerlegen.

43 Die Beklagte beantragt,

— die Klage abzuweisen;

— der Klägerin die Kosten aufzuerlegen.

Rechtliche Würdigung

44 Die Klägerin rügt erstens eine Verletzung von Artikel 11 der Richtlinie 65/65, zweitens die formelle Rechtswidrigkeit des Gutachtens des Ausschusses, drittens einen offensichtlichen Beurteilungsfehler und einen Verstoß gegen den Grundsatz der ordnungsgemäßen Verwaltung, viertens einen Verstoß gegen den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit und fünftens eine unzureichende Begründung der angefochtenen Entscheidung.

45 Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass nach gefestigter Rechtsprechung die Unzuständigkeit des Organs, das den angefochtenen Rechtsakt erlassen hat, einen zwingenden Nichtigkeitsgrund darstellt, den der Gemeinschaftsrichter von Amts wegen zu prüfen hat, auch wenn keine der Parteien dies beantragt hat (in diesem Sinne auch Urteile des Gerichtshofes vom 10. Mai 1960 in der Rechtssache 19/58, Deutschland/Hohe Behörde, Slg. 1960, 483, 500, und vom 13. Juli 2000 in der Rechtssache C-210/98 P, Salzgitter/Kommission, Slg. 2000, I-5843, Randnr. 56).

46 Im vorliegenden Fall ist daher von Amts wegen zu prüfen, ob die Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidung zuständig war.

47 Im Licht seines Urteils vom 26. November 2002 in den Rechtssachen T-74/00, T-76/00, T-83/00 bis T-85/00, T-132/00, T-137/00 und T-141/00 (Artegodan u. a./Kommission, Slg. 2002, II-4945) hält das Gericht jedoch einige allgemeine Ausführungen zur Umsetzung der in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 aufgestellten Kriterien für die Rücknahme von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln im Hinblick auf die Gründe, mit denen sich die Klägerin gegen die angefochtene Entscheidung wendet, für angebracht.

Allgemeine Bemerkungen zu den im vorliegenden Fall angewandten Kriterien für die Rücknahme von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln

48 Die Klägerin wendet sich zunächst gegen die Abwägung des Nutzens und der Risiken der fraglichen Stoffe bei der Anwendung der in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 aufgestellten Kriterien für die Rücknahme von Genehmigungen für das Inverkehrbringen auf den vorliegenden Fall.

49 Hierzu genügt der Hinweis, dass bei jeder Beurteilung eines Arzneimittels der Grad der Schädlichkeit, den die zuständige Behörde als akzeptabel ansehen kann, konkret vom Nutzen abhängt, den das Arzneimittel haben soll, so dass die in Artikel 11 der Richtlinie 65/65 aufgestellten Voraussetzungen in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden können (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnr. 178).

50 Die übrigen Rügen der Klägerin beziehen sich speziell auf die Beurteilung des PPH-Risikos — das bereits in der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 berücksichtigt worden war (siehe oben, Randnrn. 22 bis 26) — und des neuen Risikos von Herzklappenveränderungen, das mit der Einnahme der betreffenden Stoffe verbunden sein soll, im Rahmen der Anwendung des Kriteriums der Sicherheit des Arzneimittels. Die Klägerin rügt insbesondere, dass die Begründung des endgültigen Gutachtens des Ausschusses vom 31. August 1999 in Anbetracht der vom Ausschuss herangezogenen wissenschaftlichen Studien widersprüchlich und unzureichend sei. Diese Studien belegten nicht, dass es einen Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme der betreffenden Stoffe und dem Auftreten der genannten Erkrankungen gebe. Überdies sei bei einigen von ihnen die wissenschaftliche Genauigkeit nicht hinreichend gewährleistet. Ferner macht die Klägerin geltend, die Kommission habe dadurch, dass sie sich in der angefochtenen Entscheidung diesem Gutachten angeschlossen habe, einen offensichtlichen Beurteilungsfehler begangen und gegen den Grundsatz der ordnungsgemäßen Verwaltung verstoßen. Zudem habe sie mit der Anordnung, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betreffenden Arzneimittel zurückzunehmen, gegen

den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit verstoßen, weil diese Arzneimittel wirksam und unbedenklich seien und weil sie auf Initiative der Klägerin vom Markt genommen worden seien, bis die Ergebnisse ergänzender Nachprüfungen vorlägen, die sie vornehmen wolle, um die Sicherheit der Arzneimittel zu bestätigen. Schließlich sei die angefochtene Entscheidung insofern unzureichend begründet, als die Kommission keine Rechtfertigung für den Erlass einer grundlegend von der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 abweichenden Entscheidung gegeben habe.

51 Zu den in der vorstehenden Randnummer genannten Rügen ist sogleich festzustellen, dass aus den die angefochtene Entscheidung begründenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses (siehe oben, Randnrn. 31 bis 36) und aus der Vorgeschichte des Rechtsstreits klar hervorgeht, dass diese Entscheidung auf neuen wissenschaftlichen Informationen beruht, nach denen mit den betreffenden Stoffen ein Risiko von Herzklappenveränderungen verbunden sein soll. Wie die Kommission im Übrigen in ihren Schriftsätzen und in der mündlichen Verhandlung ausdrücklich bestätigt hat, hat die Berücksichtigung dieses neuen Risikos im Verhältnis zu den bei der Beurteilung der gleichen Stoffe im Jahr 1996 verfügbaren Gesichtspunkten den Ausschuss in seinem Gutachten vom 31. August 1999 und die Kommission in der angefochtenen Entscheidung veranlasst, von ihrer günstigen Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der betreffenden Stoffe im Jahr 1996 abzugehen. Unter diesem Aspekt ist darauf hinzuweisen, dass mit der Erwähnung der „begrenzten" Wirksamkeit der betreffenden Stoffe in den der angefochtenen Entscheidung beigefügten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des Ausschusses keine andere Beurteilung der Wirksamkeit dieser Stoffe vorgenommen wird, als dies 1996 auf der Grundlage der gleichen wissenschaftlichen Studien in Bezug auf diese Wirksamkeit geschehen war.

52 In diesem Zusammenhang wird es gegebenenfalls Sache der zuständigen nationalen Behörden sein, eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der betreffenden Stoffe vorzunehmen, nachdem sie insbesondere die mit diesen Stoffen verbundenen Risiken — vor allem von Herzklappenveränderungen — im Licht der neuesten zum Zeitpunkt ihrer Prüfung verfügbaren wissenschaftlichen Daten beurteilt haben. Liegen — gegenüber der letzten Beurteilung der betreffenden Arzneimittel, die im vorliegenden Fall beim Erlass der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 vorgenommen wurde — neue Daten vor, die, ohne die wissenschaftliche Ungewissheit zu beseitigen, vernünftige Zweifel an der Unbedenklichkeit und/oder der Wirksamkeit dieser Arzneimittel erlauben und zu einer ungünstigen Beurteilung ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen, so sind die zuständigen Behörden nach Artikel 11 der Richtlinie 65/65 bei einer Auslegung in

Verbindung mit dem Vorsorgegrundsatz, der einen allgemeinen Grundsatz des Gemeinschaftsrechts darstellt, verpflichtet, die Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel auszusetzen oder zurückzunehmen (Urteil Artegodan u. a./Kommission, insbesondere Randnrn. 172, 184, 192 und 194).

Zuständigkeit der Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidung

53 Es ist zu prüfen, ob die nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen der im vorliegenden Fall in Rede stehenden Arzneimittel — nach ihrer Änderung durch die auf Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gestützte Entscheidung vom 9. Dezember 1996 (siehe oben, Randnr. 26) — unter Artikel 15a Absatz 1 dieser Richtlinie fielen, auf dem die angefochtene Entscheidung beruht. Diese Frage stellt sich in genau der gleichen Weise wie die Frage nach der Zuständigkeit der Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidungen in den Rechtssachen T-74/00, T-76/00, T-83/00 bis T-85/00, T-132/00, T-137/00 und T-141/00, Artegodan u. a./Kommission, die mit der vorliegenden Rechtssache zusammenhängen und mit ihr zu gemeinsamer mündlicher Verhandlung verbunden wurden. Im vorliegenden Fall hat die Kommission nämlich, indem sie in der Entscheidung vom 9. Dezember 1996 eine wesentliche Änderung der klinischen Angaben vorschrieb, die bei den Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betreffenden serotoninerg wirkenden Anorektika in der Zusammenfassung der Merkmale des Erzeugnisses enthalten sind, eine Harmonisierung dieser Genehmigungen vorgenommen, da die bei der Zulassung eines Arzneimittels genehmigte Zusammenfassung seiner Merkmale den Hauptbestandteil dieser Zulassung darstellt. Ebenso wurden die nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen der amphetaminartige Anorektika enthaltenden Arzneimittel in den Rechtssachen, die zum Urteil Artegodan u. a./Kommission führten, durch die auf Artikel 12 der Richtlinie 75/319 gestützte Entscheidung K(96) 3608 endg./1 der Kommission vom 9. Dezember 1996 harmonisiert, bevor sie Gegenstand der in diesen Rechtssachen angefochtenen Entscheidungen waren, die von der Kommission auf der Grundlage von Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie erlassen wurden.

54 In diesem Zusammenhang hatte die Kommission in der mündlichen Verhandlung Gelegenheit, sich zur Frage der für die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betreffenden Arzneimittel zuständigen Behörde zu äußern. Überdies wurden die Parteien in den neun zu gemeinsamer mündlicher Ver-

handlung verbundenen Rechtssachen vom Gericht vorab schriftlich aufgefordert, in der mündlichen Verhandlung zu den Konsequenzen einer etwaigen Nichtigerklärung der angefochtenen Entscheidungen wegen Unzuständigkeit der Kommission Stellung zu nehmen.

55 Die Klägerin hat sich in der mündlichen Verhandlung auf die Angabe beschränkt, dass bei einer solchen Nichtigerklärung der angefochtenen Entscheidung die Vermarktung der betreffenden Arzneimittel nicht automatisch wieder aufgenommen würde. Dies wäre von den Ergebnissen der Studie abhängig, die sie im Fall der Nichtigerklärung der angefochtenen Entscheidung durch das Gericht durchführen möchte, um die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Arzneimittel zu belegen.

56 Die Kommission ist der Ansicht, Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319, der sich ausdrücklich auf die gemäß den Bestimmungen des Kapitels III erteilten Genehmigungen beziehe, gelte auch für die nach Artikel 12 der Richtlinie harmonisierten Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

57 Diese Auffassung ist unter Bezugnahme auf die Gründe, aus denen das Gericht im Urteil Artegodan u. a./Kommission die Unzuständigkeit der Kommission für den Erlass der angefochtenen Entscheidungen festgestellt hat, zurückzuweisen, da die aufgeworfenen rechtlichen und tatsächlichen Fragen, wie bereits ausgeführt (siehe oben, Randnr. 53), insoweit identisch sind.

58 Im vorliegenden Fall genügt es daher, erstens festzustellen, dass nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319, abgesehen von der Entscheidung vom 9. Dezember 1996, die Verwaltung der — rein nationalen — Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel in den im Prinzip residualen Bereich der ausschließlichen Zuständigkeit der betreffenden Mitgliedstaaten fiel (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnrn. 114 bis 116).

59 Ferner geht schon aus dem Wortlaut von Artikel 12 dieser Richtlinie hervor, dass sie im Bereich der Zuständigkeit der Mitgliedstaaten ein rein konsultatives Verfahren schafft, das zudem fakultativen Charakter hat und nicht nur von den betroffenen Mitgliedstaaten, sondern auch von der Kommission oder vom Antragsteller oder dem Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eingeleitet werden kann. Darüber hinaus kann dieser Artikel, der nicht zu den Bestimmungen gehört, die speziell das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung betreffen, nach dem durch Kapitel III der Richtlinie 75/319 geschaffenen System nicht anhand der besonderen Zielsetzung dieses Verfahrens ausgelegt werden, das letztlich auf den Erlass einer gemeinsamen Entscheidung durch die betroffenen Mitgliedstaaten abzielt, gegebenenfalls im Wege des in Artikel 10 der Richtlinie vorgesehenen gemeinschaftlichen Schiedsverfahrens, wenn die Mitgliedstaaten innerhalb der vorgeschriebenen Frist keine Einigung erzielen (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnrn. 132 und 133).

60 Nach der Systematik des Kapitels III der Richtlinie 75/319 ist Artikel 12 dieser Richtlinie im residualen Bereich der ausschließlichen Zuständigkeit der Mitgliedstaaten oder bei der Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels durch den Referenzmitgliedstaat anzuwenden. In diesem rechtlichen Rahmen können die Mitgliedstaaten, die die bloße Befugnis zur Befassung des Ausschusses haben, nicht implizit ihrer Zuständigkeit beraubt werden, wenn sie von dieser Befugnis Gebrauch machen oder wenn die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber einer Genehmigung den Ausschuss gemäß Artikel 12 befasst. Im Bereich des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung würde ein solcher Verlust der Zuständigkeit im Übrigen für den Fall einer Konsultation des Ausschusses durch den Referenzmitgliedstaat nach Artikel 12 dazu führen, dass die in den Artikeln 9 Absatz 4 und 10 Absatz 2 der Richtlinie 75/319 ausdrücklich vorgesehenen Vorstufen der gegenseitigen Anerkennung und der Abstimmung zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten zur Erzielung einer Einigung — auf der Grundlage aller in Artikel 4 der Richtlinie 65/65 genannten Unterlagen und Informationen — zugunsten der unmittelbaren Anwendung eines gemeinschaftlichen Schiedsverfahrens entfielen. Im Bereich der ausschließlichen Zuständigkeit der Mitgliedstaaten würde der Verlust ihrer Zuständigkeit ebenfalls zur unmittelbaren Anwendung eines Schiedsverfahrens in Bezug auf Arzneimittel führen, die zuvor nie Gegenstand einer gemeinsamen

Prüfung durch die betroffenen Mitgliedstaaten waren, wie sie für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung kennzeichnend ist (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnrn. 129, 130 und 142).

61 In diesem Zusammenhang steht mangels einer ausdrücklichen Bestimmung der in Artikel 5 Absatz 1 EG aufgestellte Grundsatz, dass die Gemeinschaft innerhalb der Grenzen der ihr zugewiesenen Befugnisse tätig wird, einer Auslegung von Artikel 12 der Richtlinie 75/319 entgegen, nach der er die Kommission implizit zum Erlass einer bindenden Entscheidung gemäß dem in Artikel 14 dieser Richtlinie vorgesehenen Verfahren ermächtigen würde (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnrn. 136 bis 147).

62 Zweitens ist darauf hinzuweisen, dass auch der Grundsatz der begrenzten Einzelzuständigkeit der Gemeinschaftsorgane einer Auslegung von Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319 entgegensteht, nach der mangels einer Bestimmung, die eine solche Zuständigkeitsübertragung vorsieht, die fakultative Harmonisierung bestimmter Genehmigungen entsprechend einem nicht bindenden Gutachten des Ausschusses gemäß Artikel 12 der Richtlinie dazu führen würde, dass die betreffenden Mitgliedstaaten ihre Zuständigkeit für nachfolgende Entscheidungen über die Änderung, die Aussetzung oder die Rücknahme dieser Genehmigungen verlieren. Im vorliegenden Fall lässt sich der Gedanke einer Aufrechterhaltung einer solchen Harmonisierung — der in der Durchführung eines gemeinschaftlichen Schiedsverfahrens zum Ausdruck kommen würde — weder den Bestimmungen des Kapitels III der genannten Richtlinie noch dem mit ihm verfolgten Ziel entnehmen (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnrn. 149 bis 154).

63 Unter diesen Umständen erstreckt sich im Rahmen des in Kapitel III der Richtlinie 75/319 geschaffenen Harmonisierungssystems, das gerade auf dem Grundsatz der gegenseitigen Anerkennung, verbunden mit gemeinschaftlichen Schiedsverfahren, beruht, der Begriff der gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen in Artikel 15a Absatz 1 nur auf die im Wege der gegenseitigen Anerkennung oder des Schiedsverfahrens erteilten Genehmigungen. Dieser Begriff kann nicht dahin ausgelegt werden, dass er auch die im Anschluss an die fakultative Konsultation des Ausschusses nach Artikel 12 har-

monisierten nationalen Genehmigungen umfasst, die daher weiterhin zu dem im Prinzip residualen Bereich der ausschließlichen Zuständigkeit der betroffenen Mitgliedstaaten gehören (Urteil Artegodan u. a./Kommission, Randnrn. 149 und 155).

64 Im vorliegenden Fall erstreckt sich der Anwendungsbereich von Artikel 15a Absatz 1 der Richtlinie 75/319 folglich nicht auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der fraglichen Arzneimittel, auch wenn diese durch die — einer Rechtsgrundlage entbehrende, aber bestandskräftig gewordene — Entscheidung vom 9. Dezember 1996 harmonisiert wurden.

65 Die angefochtene Entscheidung, die auf der Grundlage des letztgenannten Artikels erlassen wurde, entbehrt daher ebenfalls der Rechtsgrundlage.

66 Aus all diesen Gründen ist die angefochtene Entscheidung für nichtig zu erklären, ohne dass die übrigen Klagegründe geprüft werden müssen.

Kosten

67 Nach Artikel 87 § 2 der Verfahrensordnung ist die unterliegende Partei auf Antrag zur Tragung der Kosten zu verurteilen. Da die Beklagte mit ihrem Vorbringen unterlegen ist, sind ihr gemäß den Anträgen der Klägerin die gesamten Kosten aufzuerlegen.

Aus diesen Gründen

hat

DAS GERICHT (Zweite erweiterte Kammer)

für Recht erkannt und entschieden:

1. **Die Entscheidung K(2000) 573 der Kommission vom 9. März 2000 wird für nichtig erklärt.**

2. **Die Kommission trägt die gesamten Kosten des Verfahrens.**

Moura Ramos Tiili

Pirrung Mengozzi Meij

Verkündet in öffentlicher Sitzung in Luxemburg am 28. Januar 2003.

Der Kanzler

H. Jung

Der Präsident

R. M. Moura Ramos