RETTENS DOM (Anden Udvidede Afdeling)

28. januar 2003 *

I sag T-147/00,

Les Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine (Frankrig), ved advokaterne C. Norall, E. Wright, M.I.F. Utgès Manley, I.S. Forrester og J. Killick, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøger,

mod

Kommissionen for De Europæiske Fællesskaber ved H. Støvlbæk og R. Wrainwright, som befuldmægtigede, og med valgt adresse i Luxembourg,

sagsøgt,

angående en påstand om annullation af Kommissionens beslutning af 9. marts 2000 om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for humanlægemidler, som indeholder »dexfenfluramin« og »fenfluramin«,

* Processprog: engelsk.

har

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

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

justitssekretær: fuldmægtig D. Christensen,

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

afsagt følgende

Dom

Relevante retsregler

Direktiv 65/65/EØF

1 Den 26. januar 1965 vedtog Rådet direktiv 65/65/EØF om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler (EFT 1965-1966, s. 17). Dette direktiv er blevet ændret flere gange, bl.a. ved Rådets direktiv 83/570/EØF af 26. oktober 1983 (EFT

L 332, s. 1) og Rådets direktiv 93/39/EØF af 14. juni 1993 (EFT L 214, s. 22) (herefter, som ændret, »direktiv 65/65«). Dette direktivs artikel 3 fastslår princippet om, at intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har givet tilladelse til markedsføring i henhold til direktivet, eller der er givet tilladelse dertil i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et Europæisk Agentur for Lægemiddelvurdering (EFT L 214, s. 1).

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

3 Artikel 10, stk. 1, i direktiv 65/65 bestemmer, at tilladelsen er gyldig i fem år og fornyes for fem år ad gangen, efter at den kompetente myndighed har gennemgået de foreliggende oplysninger om lægemiddelovervågning og andre nødvendige oplysninger til kontrol af lægemidlet.

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

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

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

Direktiv 75/318/EØF

6 Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler (EFT L 147, s. 1), der er blevet ændret flere gange, bl.a. ved direktiv 83/570 og 93/39 (herefter, som ændret, »direktiv 75/318«), fastsætter de fælles regler for udførelsen af de forsøg, der er fastsat i artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65, og præciserer de oplysninger, der skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel i medfør af artikel 4, stk. 2, nr. 3, 4, 6 og 7.

7 Direktivets syvende og ottende betragtning lyder som følger:

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

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

Direktiv 75/319/EØF

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

9 Direktivet fastsætter udtrykkeligt en indbringelse af sagen for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurderings Udvalg for Farmaceutiske Specialiteter

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

10 Artikel 12 i direktiv 75/319 fastsætter følgende:

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

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

Medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender [CPMP] alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.«

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

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

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

12 Artikel 13 i direktiv 75/319 regulerer fremgangsmåden ved CPMP, der afgiver en begrundet udtalelse. Artikel 13, stk. 5, fastsætter, at Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering sender CPMP's endelige udtalelse til Kommissionen, medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sammen med en rapport med en redegørelse for evalueringen af lægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner. Direktivets artikel 14 regulerer den fællesskabsretlige beslutningsprocedure. I henhold til artikel 14, stk. 1, første afsnit, udarbejder Kommissionen inden 30 dage efter modtagelsen af CPMP's udtalelse et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten. I henhold til artikel 14, stk. 1, tredje afsnit, »[vedføjer Kommissionen, h]vis

udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med [Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurderings] udtalelse, [...] som bilag en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene«. Den endelige afgørelse træffes i henhold til forskriftsproceduren, der er reguleret i artikel 5 og 7 i Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der tillægges Kommissionen (EFT L 184, s. 23). Inden for rammerne af denne procedure bistås Kommissionen af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er nedsat i henhold til artikel 2b i direktiv 75/318.

Fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler

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

Sagens faktiske omstændigheder

14 Sagsøgeren, Les Laboratoires Servier, er indehaver af markedsføringstilladelser, der oprindeligt blev udstedt af de kompetente nationale myndigheder, for lægemidler, som indeholder fenfluramin eller dexfenfluramin, der er serotonerge anoreksika. Disse anoreksika, der virker centralstimulerende — dvs. virker på centralnervesystemet — fremskynder mæthedsfølelsen og benyttes ved behand-

lingen af fedme. I Europa blev der første gang udstedt en markedsføringstilladelse for fenfluraminholdige lægemidler i 1965 i henhold til bestemmelserne i direktiv 65/65 og i 1985 for lægemidler indeholdende dexfenfluramin. Ifølge de af sagsøgeren meddelte oplysninger blev fenfluramin tilladt i USA i 1960'erne og dexfenfluramin i 1996.

15 Dexfenfluramin og fenfluramin havde allerede været genstand for Kommissionens beslutning K(96) 3608 endelig udg./2 af 9. december 1996 om markedsføringstilladelse for de humanmedicinske lægemidler, som indeholder følgende stoffer: dexfenfluramin, fenfluramin (herefter »beslutningen af 9. december 1996«), hvis grundlag var en udtalelse fra [CPMP], som havde fået sagen forelagt i henhold til artikel 12 i direktiv 75/319 (jf. nedenfor, præmis 21-26).

16 Efter at det var dokumenteret i Connolly-undersøgelsen (New England Journal of Medicine (NEJM), 1997, vol. 337) og i en erklæring, som Food and Drug Administration (den amerikanske fødevare- og lægemiddeltilsynsmyndighed) i juli 1997 havde offentliggjort i form af en meddelelse med titlen »Health Advisory on Fenfluramine/Phentermine for Obesity«, at der i De Forenede Stater var forekommet en række tilfælde af hjerteklaplidelser, især hos patienter, der havde indtaget fenfluramin sammen med phentermin, trak sagsøgeren og dennes licenstagere de fenfluramin- eller dexfenfluraminholdige lægemidler tilbage fra markedet, idet man ville afvente, at deres sikkerhedsmæssige egenskaber kunne bekræftes ved hjælp af yderligere undersøgelser.

17 Som følge af de således forefundne tilfælde blev markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende dexfenfluramin og fenfluramin i september 1997 suspenderet i samtlige medlemsstater og i De Forenede Stater.

18 Ved beslutning af 9. marts 2000, der blev vedtaget efter en revaluering af disse stoffer på grundlag af artikel 15a i direktiv 75/319, bestemte Kommissionen, at

markedsføringstilladelserne for humanlægemidler, som indeholder følgende stoffer: »dexfenfluramin« og »fenfluramin«, skulle tilbagekaldes (beslutning K(2000) 573; herefter »den anfægtede beslutning«). I beslutningens bilag I angives de omhandlede lægemidler, de virksomheder, der markedsførte dem — dvs. sagsøgeren, dennes datterselskaber eller licenstagere — og de berørte medlemsstater.

19 Ifølge sagsøgerens svar på et skriftligt spørgsmål fra Retten var gyldighedsperioden på fem år — fastsat i artikel 10, stk. 1, i direktiv 65/65 — for markedsføringstilladelserne for visse af de lægemidler, som virksomheden markedsfører, og som er omhandlet i den anfægtede beslutning, udløbet før vedtagelsen af denne beslutning. Under retsmødet præciserede sagsøgeren imidlertid, at på tidspunktet for vedtagelsen var de nævnte tilladelser genstand for fornyelsesprocedurer hos de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater. Disse procedurer er blevet afbrudt som følge af den anfægtede beslutning. Markedsføringstilladelserne var således stadig gyldige i henhold til de nationale regler, der fandt anvendelse, mens vedtagelsen af beslutninger vedrørende ansøgningerne om fornyelse afventedes. Disse udtalelser er ikke blevet bestridt af Kommissionen.

20 Sagsøgeren tilføjede imidlertid i retsmødet, at de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder med henblik på at gennemføre den anfægtede beslutning i mellemtiden enten har suspenderet eller tilbagekaldt markedsføringstilladelserne for de i sagen omhandlede lægemidler.

Kommissionens beslutning K(96) 3608 endelig udg./2 af 9. december 1996

21 Den 17. maj 1995 henvendte Forbundsrepublikken Tyskland sig til CPMP i medfør af artikel 12 i direktiv 75/319 og gav udtryk for sine betænkeligheder ved de risici, der knytter sig til visse anoreksika med centralstimulerende virkning,

heriblandt de lægemidler med indhold af serotonerge stoffer, som sagsøgeren markedsførte, samt »amfetaminbeslægtede« anoreksika. Mens disse sidstnævnte øger neurotransmissionen i neurotransmitterne (catecholamin) og normalt medfører en stimulerende effekt, virker de serotonerge anoreksika ved at øge frigørelsen af serotonin og hæmme genoptagelsen af dette stof og har ikke en stimulerende eller euforiserende virkning. Den kompetente tyske myndighed antog, at alle disse lægemidler kunne medføre primær pulmonal hypertension (herefter »PPH«).

22 CPMP indledte fremgangsmåden i artikel 13 i direktiv 75/319 med henblik på at undersøge disse to kategorier af anoreksika.

23 Rapportøren, dr. Le Courtois, analyserede i sin videnskabelige evalueringsrapport af 5. februar 1996 benefit/risk-forholdet ved anoreksika. I denne forbindelse påpegede han for det første risikoen for PPH, »oftest fatal«, og henviste herved til rapporten som led i den internationale PPH-undersøgelse (International Primary Pulmonary Hypertension Study, herefter »IPPH-undersøgelsen«) af 7. marts 1995. Han anførte for det andet, at »når overvægten er af et sådant omfang, at den nedsætter patientens forventede levetid, er en ledsagende farmakologisk behandling nødvendig som led i en komplet behandling, der omfatter diæt, psykoterapi og motion. Anoreksika er i dag den eneste mulige farmakologiske behandling og har således deres plads i behandlingen af adipositas«. Særligt med hensyn til fenfluramin og dexfenfluramin bemærkede han, at de opfyldte kravet om langtidsvirkning (et år) og levede op til formålet med at behandle fedme, som er at opnå et længerevarende og permanent vægttab. En langvarig brug af disse stoffer er mindre betænkelig, fordi de ikke skaber afhængighed. Rapportøren understregede imidlertid, at der er en klar sammenhæng mellem PPH og disse stoffer. Hertil kommer, at selv om de synes at være de mest effektive, er det endnu ikke bevist, at de kan nedsætte morbiditet og mortalitet. Som konklusion anbefalede rapportøren en harmonisering af bestemte oplysninger i produktresuméet vedrørende de omhandlede lægemidler.

24 Den 17. juli 1996 afgav CPMP en endelig udtalelse vedrørende henholdsvis fenfluramin og dexfenfluramin. Udvalget anbefalede, at markedsføringstilladelserne blev opretholdt med tilføjelse af et vist antal ændringer i produktresuméerne for lægemidler, der indeholder disse stoffer.

25 CPMP udtalte i udvalgets evalueringsrapport af 18. juli 1996 vedrørende alle anoreksika-stoffer, at arbejdsgruppen for »lægemiddelovervågning«, hvis medlemmer er nationale sagkyndige inden for lægemiddelovervågning, og hvis opgave er at rådgive CPMP i spørgsmål vedrørende lægemiddelsikkerhed, havde konkluderet, at rapporten af 7. marts 1995 fra IPPH-undersøgelsen havde påvist, at der er en årsagssammenhæng mellem indtagelsen af anoreksika-stoffer og forekomsten af PPH. Det fremgår af sagen, at denne undersøgelse på sagsøgerens initiativ blev gennemført i 1992-1994 af en international gruppe af uafhængige eksperter i epidemiologi og pneumologi med henblik på at vurdere sandsynligheden af en forbindelse mellem forekomsten af PPH og diverse risikofaktorer, navnlig indtagelse af anoreksika. I øvrigt understregede CPMP navnlig, at der var registreret tilfælde af PPH i forbindelse med samtlige centralstimulerende anoreksika (med undtagelse af fenbutrazat og propylhexedrin). Ifølge udvalget var dette »en klassevirkning«. Hvad nærmere angik fenfluramin og dexfenfluramin oplyste udvalget, at disse stoffer for nylig var blevet behandlet i lang- og korttidsstudier såvel som i rapporter og i en række publikationer. Det var godtgjort, at de har virkning på lang sigt. Denne virkning er imidlertid udelukkende blevet påvist for så vidt angår vægttabet. CPMP konkluderede, at under disse omstændigheder var risk/benefit-forholdet ved anoreksika-stofferne positivt under forudsætning af, at produktresuméerne for de omhandlede lægemidler blev ændret.

26 Denne procedure førte til vedtagelsen af beslutningen af 9. december 1996, som udtrykkeligt henviste til artikel 12 og 14 i direktiv 75/319. I overensstemmelse med CPMP's udtalelse af 17. juli 1996 pålagde Kommissionen de berørte

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

»Indikationer

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

Bemærk: En nyligt gennemført undersøgelse — der blev gennemført under kontrollerede omstændigheder, på dobbeltblindvilkår og varede et år — har vist, at det antal patienter, som ved årets udløb reagerede på behandlingen, var to gange større i den gruppe, der blev behandlet med dexfenfluramin eller fenfluramin og indtog en diæt med lavt kalorieindhold, end i den patientgruppe, der blev behandlet med placebo og var på diæt. En nedgang på 10% af den oprindelige legemsvægt blev iagttaget hos henholdsvis 35% og 17% af patienterne. Virkningen er alene blevet påvist med hensyn til vægttabet. Der foreligger endnu ikke relevante data vedrørende morbiditet eller mortalitet.«

»Dosering og indgivelsesvej

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

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

En længere behandling end 3 måneder bør kun foretages af patienter, hvis vægttab inden for tre måneder efter påbegyndelsen af behandlingen udgør 10% eller mere af den oprindelige vægt. Hvis vægttabet ikke opretholdes under behandlingen, bør denne ikke fortsættes. Der foreligger ingen data vedrørende effektiviteten af disse lægemidler i en behandling på over et år.«

»Kontraindikationer

— pulmonal hypertension

— nuværende eller tidligere kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse

— nuværende eller tidligere psykiske lidelser, herunder anorexia nervosa og depression

— tilbøjelighed til medicinmisbrug, kendt alkoholisme

— børn under 12 år.

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

»Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[...] Tilfælde af svær, ofte fatal pulmonal hypertension er rapporteret hos patienter, der har fået anoreksika [af denne type]. En epidemiologisk undersøgelse har vist, at dexfenfluramin eller fenfluramin er en risikofaktor, der knytter sig til forekomsten af pulmonal hypertension, og at anoreksikaindtagelse er tæt forbundet med en øget risiko for denne bivirkning. Under hensyntagen til denne sjældne, men alvorlige risiko må følgende understreges: Indikationen og behandlingens varighed skal nøje overholdes, ved en behandlingsvarighed på mere end tre måneder og en BMI [over eller svarende til] 30 kg/m^2 øges risikoen for pulmonal hypertension, såfremt der opstår åndenød ved fysisk anstrengelse, eller en sådan forværres, indicerer dette, at der er indtrådt pulmonal hypertension. I disse situationer skal behandlingen straks indstilles, og patienten skal underkastes en specialistundersøgelse.«

I beslutningen af 9. december 1996 blev endelig som bivirkninger nævnt PPH, visse virkninger for centralnervesystemet (i det væsentlige depression, forvirrethed, uro, søvnforstyrrelser, fortumlethed og svimmelhed) og kardiovaskulære virkninger (hovedsagelig stærkt forhøjet puls og besvimelsesanfald).

Den anfægtede beslutning

27 Efter at flere medlemsstater havde meddelt Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, at de havde truffet beslutning om at suspendere markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder fenfluramin eller dexfenfluramin (jf. ovenfor, præmis 17), blev spørgsmålet den 22. oktober 1997 forelagt for CPMP i medfør af artikel 15a i direktiv 75/319.

28 Rapporterne og den supplerende rapport (»Picon/Abadie-rapporten« og »Castot/Costagliola/Fosset-Martinetti/Ropers-rapporten«) blev fremlagt henholdsvis i juni 1998 og i april 1999. Den 22. april 1999 afgav CPMP sin første udtalelse vedrørende den videnskabelige evaluering af lægemidler, der indeholder dexfenfluramin og fenfluramin, og anbefalede en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for disse lægemidler.

29 Den 11. maj 1999 gjorde sagsøgeren administrativt indsigelse mod denne udtalelse over for CPMP i medfør af artikel 13, stk. 4, andet punktum, i direktiv 75/319. Der blev fremlagt rapporter af rapportøren (»O'Mahony/Slattery-rapporten« af 19.7.1999, ajourført den 20.8.1999) og af medrapportøren (»Van Bronswijk-rapporten« af 16.7.1999), der var blevet udpeget i forbindelse med denne indsigelsesprocedure.

30 I den endelige udtalelse af 31. august 1999 vedrørende lægemidler, der indeholder dexfenfluramin eller fenfluramin, afviste CPMP sagsøgerens indsigelse og opretholdt sin anbefaling om, at markedsføringstilladelserne for de pågældende lægemidler skulle tilbagekaldes, fordi de udviste et negativt forhold mellem fordele og risici.

31 I de videnskabelige konklusioner, der er vedlagt denne udtalelse som bilag, såvel som i evalueringsrapporten af 31. august 1999 vedrørende dexfenfluramin og fenfluramin understreger CPMP, at de to vigtigste sikkerhedsproblemer, der var blevet undersøgt, vedrører PPH og hjerteklapforstyrrelser »under normale anvendelsesbetingelser«.

32 Med hensyn til PPH baserer udvalget sig dels på de iagttagelser, der fremgik af 105 spontant indberettede tilfælde af PPH, der var omtalt i rapporter, som var modtaget før den 31. december 1998, og for det andet på IPPH-undersøgelsen.

Udvalget henviser til rapporten af 7. marts 1995 vedrørende denne undersøgelse, til den endelige beretning i forbindelse med IPPH-undersøgelsen, der blev offentliggjort i New England Journal of Medicine den 29. august 1996 (NEJM, vol. 335, nr. 9), såvel som til de resultater, der særskilt vedrørte fenfluraminbaserede lægemidler, og som var omtalt i specialafhandlinger (NEJM af 11.2.1999, vol. 340, nr. 6). Efter at have »revalueret IPPH-undersøgelsen i lyset af de argumenter«, der var fremført af de berørte indehavere af markedsføringstilladelser, konkluderede udvalget, at »der er stadig stærke indicier til støtte for, at der foreligger en årsagssammenhæng mellem indtagelsen af anoreksika og forekomsten af PPH«.

33 Vedrørende hjerteklaplidelser bemærkede udvalget, at i de tilfælde, hvor denne lidelse var blevet indberettet spontant, var patienterne i almindelighed blevet behandlet med en kombination af anoreksika i gennemsnitligt fem måneder på tidspunktet for diagnosen. Det fremgik af disse indberettede tilfælde, at hjerteklaplidelserne er potentielt alvorlige og lejlighedsvis nødvendiggør et operativt indgreb. Der forelå ikke endelige data vedrørende den kliniske udvikling (forværring eller regression) af disse lidelser. Med hensyn til de epidemiologiske undersøgelser, især undersøgelserne foretaget af Jick, Weissmann og Khan (NEJM af 10.9.1998, vol. 339, nr. 11), viste disse navnlig: 1) De mest overbevisende komparative undersøgelser tyder på, at der eksisterer en sammenhæng mellem dexfenfluramin og fenfluramin og forekomsten af hjerteklaplidelser. 2) Der findes sandsynligvis en årsagssammenhæng, hvilket underbygges af forekomsten af virkninger, der er afhængig af dosisstørrelsen og behandlingens varighed, således som det fremgår af visse undersøgelser. 3) Forøgelsen i forekomsten af hjerteklaplidelser (som afspejler det antal patienter, der er ramt af lidelsen, og dennes varighed) er muligvis kun lidt større i korte behandlingsforløb, f.eks. under tre måneder. Disse resultater kan muligvis forklare det lave antal indberettede tilfælde i Europa. 4) Denne sammenhæng findes i forbindelse med både dexfenfluramin og fenfluramin anvendt alene. Det er stadig uklart, hvorvidt kombinationsterapi med andre anoreksika forøger risikoen. Visse data støtter denne hypotese, dog ikke entydigt, idet behandlingstiden var længere i de tilfælde, hvor der anvendtes kombinationsterapi. CPMP konkluderer herefter, at »selv om det ikke har været muligt at påvise en mekanisme bag årsagssammenhængen, og på trods af, at der var store udsving i hyppigheden af spontane indberetninger af hjerteklaplidelser i sammenhæng med brugen af dexfenfluramin og fenfluramin, [...] [indikerer] dataene fra de spontane indberetninger og fra det store antal epidemiologiske undersøgelser [...], at der er en risiko for hjerteklaplidelser hos patienter behandlet med dexfenfluramin og fenfluramin«.

34 Med hensyn til virkningen understregede CPMP: 1) Middeleffekten af de pågældende stoffer var beskeden og oversteg ikke i noget tilfælde 3-4 kg, uanset behandlingens varighed. Derimod var resultaterne i den et-årige »INDEX«-undersøgelse med dexfenfluramin mere overbevisende, idet procentdelen af de patienter, der reagerede på behandlingen, dvs. tabte mindst 10% af deres initialvægt, var næsten dobbelt så høj som i placebogruppen. 2) Muligheden for at fastholde et vægttab på lang sigt med dexfenfluramin eller fenfluramin var påvist ved behandling af et års varighed. 3) Vægttabet bevirkede ingen forandring i fedtfordelingen, der er en kendt kardiovaskulær risikofaktor. 4) Virkningerne for de stofskiftebetingede risikofaktorer var ikke større, end det kunne forventes i forbindelse med vægttabet, og kunne ikke tilskrives dexfenfluramin eller fenfluramin alene. 5) Der observeredes vægtstigning, så snart behandlingen ophørte. CPMP konkluderede:

»Formålet med behandling af adipositas er at opnå et klinisk relevant og vedvarende vægttab og således mindske de kardiovaskulære og øvrige kendte risikofaktorer og den deraf følgende morbiditet og mortalitet. Opfyldelsen af dette mål kræver langsigtet behandling. Denne erkendelse bygger på den samlede faglige viden, der er opbygget gennem mange år og lagt til grund for gældende lægevidenskabelige anbefalinger. Derfor skal den begrænsede terapeutiske effekt af dexfenfluramin og fenfluramin vurderes i lyset af deres sikkerhedsprofiler.«

35 CPMP foretog herefter en afvejning af på den ene side denne »begrænsede« terapeutiske effekt og på den anden side »den velkendte risiko for PPH, der i fuldt omfang er taget i betragtning i [...] beslutning af 9. december 1996«, samt den omstændighed, at »farmako-epidemiologisk dokumentation og spontane indberetninger udgør et bevismateriale, der støtter teorien om en sammenhæng med dexfenfluramin og fenfluramin og forekomsten af hjerteklaplidelser, hovedsagelig aortaklaplidelser«, og på dette grundlag anså udvalget benefit/risk-forholdet for dexfenfluramin og fenfluramin for negativt og anbefalede, at markedsføringstilladelserne for alle lægemidler indeholdende dexfenfluramin og fenfluramin blev tilbagekaldt.

36 Den 9. marts 2000 vedtog Kommissionen den anfægtede beslutning. I artikel 1 i beslutningens dispositive del pålægger Kommissionen medlemsstaterne at tilbagekalde »de nationale markedsføringstilladelser, der er omhandlet i første afsnit af artikel 3 i direktiv 65/65/EØF, vedrørende de lægemidler [indeholdende dexfenfluramin og fenfluramin], der er anført i bilag I« til denne beslutning. I beslutningens artikel 2 begrunder Kommissionen denne tilbagekaldelse med en henvisning til de videnskabelige konklusioner, der er vedlagt CPMP's endelige udtalelse af den 31. august 1999 vedrørende disse stoffer (bilag II). I beslutningens artikel 3 pålægger Kommissionen medlemsstaterne at efterkomme den anfægtede beslutning inden 30 dage fra dens meddelelse.

Retsforhandlinger og parternes påstande

37 Ved stævning indleveret til Rettens Justitskontor den 31. maj 2000 har sagsøgeren anlagt nærværende sag.

38 Ved beslutning af 14. marts 2002 har Retten henvist sagen til Anden Udvidede Afdeling i overensstemmelse med artikel 51, stk. 1, i Rettens procesreglement.

39 Ved kendelse af 25. april 2002 har formanden for Anden Udvidede Afdeling efter at have hørt samtlige parter truffet bestemmelse om, at nærværende sag med henblik på den mundtlige forhandling forenes med de forenede sager T-74/00, T-76/00, T-83/00 — T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00.

40 På grundlag af den refererende dommers rapport har Retten (Anden Udvidede Afdeling) indledt den mundtlige forhandling. Som led i foranstaltninger med henblik på sagens tilrettelæggelse er parterne blevet anmodet om at fremlægge visse dokumenter og at besvare visse skriftlige spørgsmål fra Retten. Parterne har efterkommet disse anmodninger.

41 Parterne har afgivet mundtlige indlæg og besvaret Rettens spørgsmål i retsmødet, der fandt sted den 7. og 8. maj 2002. Under dette retsmøde er de sagkyndige, der bistod parterne, bl.a. efter anmodning fra parterne ligeledes blevet hørt.

42 Sagsøgeren har nedlagt følgende påstande:

— Den anfægtede beslutning annulleres.

— Sagsøgte tilpligtes at betale sagens omkostninger.

43 Kommissionen har nedlagt følgende påstande:

— Frifindelse.

— Sagsøgeren tilpligtes at betale sagens omkostninger.

Retlige bemærkninger

44 Sagsøgeren gør for det første gældende, at artikel 11 i direktiv 65/65 er tilsidesat, for det andet, at CPMP's udtalelse er behæftet med formelle mangler, for det tredje, at der foreligger et åbenbart urigtigt skøn og en tilsidesættelse af princippet om god forvaltning, for det fjerde, at proportionalitetsprincippet er tilsidesat, og for det femte, at den anfægtede beslutnings begrundelse er utilstrækkelig.

45 Det skal indledningsvis bemærkes, at det fremgår af fast retspraksis, at såfremt den institution, der har vedtaget den anfægtede retsakt, er inkompetent, udgør dette et præceptivt annullationsgrundlag, som Fællesskabets retsinstanser skal behandle af egen drift, selv om ingen af parterne har anmodet herom (jf. i denne retning Domstolens dom af 10.5.1960, sag 19/58, Tyskland mod Den Høje Myndighed, Sml. 1954-1964, s. 181, org.ref.: Rec. s. 469, på s. 488, og af 13.7.2000, sag C-210/98 P, Salzgitter mod Kommissionen, Sml. I, s. 5843, præmis 56).

46 I nærværende sag skal Retten følgelig på eget initiativ undersøge, hvorvidt Kommissionen var kompetent til at træffe den anfægtede beslutning.

47 I lyset af Rettens dom af 26. november 2002 i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen (forenede sager T-74/00, T-76/00, T-83/00 — T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00, Sml. II, s. 4945), finder Retten det imidlertid hensigtsmæssigt allerede på dette sted at fremsætte visse generelle bemærkninger vedrørende anvendelsen af de kriterier for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser for lægemidler, der er anført i artikel 11 i direktiv 65/65, med henblik på de anbringender, som sagsøgeren har fremført til støtte for en annullation af den anfægtede beslutning.

Almindelige bemærkninger vedrørende kriterierne for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser for lægemidler, som er anvendt i nærværende sag

48 Sagsøgeren anfægter for det første afvejningen af de gavnlige virkninger og risici, der knytter sig til de omhandlede stoffer, da kriterierne for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, der er anført i artikel 11 i direktiv 65/65, blev anvendt i den foreliggende sag.

49 Det er om dette spørgsmål tilstrækkeligt at bemærke, at ved enhver evaluering af et lægemiddel afhænger den grad af skadelighed, som den kompetente myndighed kan anse for acceptabel, af de gavnlige virkninger, som lægemidlet formodes at have, således at de i artikel 11 i direktiv 65/65 angivne betingelser vedrørende henholdsvis et lægemiddels virkning og dets sikkerhed kun kan vurderes i forhold til hinanden (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 178).

50 De andre klagepunkter, som sagsøgeren har fremført, vedrører nærmere bestemt den bedømmelse, der i forbindelse med anvendelsen af sikkerhedskriteriet er foretaget af risikoen for PPH — som allerede var blevet taget i betragtning i beslutningen af 9. december 1996 (jf. ovenfor, præmis 22-26) — og af den nye risiko for hjerteklaplidelser, der hævdes at knytte sig til indtagelsen af de nævnte stoffer. Sagsøgeren kritiserer navnlig begrundelsen i CPMP's endelige udtalelse af 31. august 1999 for at være usammenhængende og utilstrækkelig, når henses til de videnskabelige undersøgelser, som udvalget tog i betragtning. Disse undersøgelser viser ikke, at der foreligger en årsagssammenhæng mellem indtagelsen af de pågældende stoffer og forekomsten af de ovennævnte lidelser. Nogle af disse undersøgelser opfylder i øvrigt ikke kravene til videnskabelig nøjagtighed. Endvidere har sagsøgeren gjort gældende, at Kommissionen ved at tilslutte sig denne udtalelse i den anfægtede beslutning har anlagt et åbenbart urigtigt skøn og har tilsidesat princippet om god forvaltning. Med påbuddet om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for de omhandlede lægemidler har Kommissionen endvidere tilsidesat proportionalitetsprincippet, for det første fordi disse lægemidler er effektive og uskadelige, og for det andet fordi de på sagsøgerens initiativ blev trukket tilbage fra markedet, indtil resultaterne af de supplerende undersøgelser forelå, som sagsøgeren ville gennemføre for at få bekræftet

sikkerheden ved disse lægemidler. Endelig er den anfægtede beslutning utilstrækkeligt begrundet, eftersom Kommissionen ikke forklarede, hvorfor der blev truffet en afgørelse, der afveg grundlæggende fra beslutningen af 9. december 1996.

51 Vedrørende de i den foregående præmis nævnte klagepunkter skal det allerede her bemærkes, at det klart fremgår både af CPMP's videnskabelige konklusioner, som er den anfægtede beslutnings grundlag (jf. ovenfor, præmis 31-36), og af sagens faktiske omstændigheder, at den nævnte beslutning hviler på, at det ved hjælp af nye videnskabelige data er blevet påvist, at de pågældende stoffer formentlig er forbundet med en risiko for hjerteklaplidelser. Som det i øvrigt udtrykkeligt er blevet bekræftet af Kommissionen i dens skriftlige indlæg og under retsmødet, er det denne nye risiko, der i forhold til de oplysninger, der forelå ved evalueringen af de samme stoffer i 1996, motiverede, at CPMP i udtalelsen af 31. august 1999 og Kommissionen i den anfægtede beslutning ændrede den bedømmelse, som de gav udtryk for i 1996, og hvorefter der var et positivt forhold mellem de pågældende stoffers gavnlige virkninger og risici. Det skal vedrørende dette punkt bemærkes, at angivelsen af de pågældende stoffers »begrænsede« virkning, der findes i CPMP's videnskabelige konklusioner som bilag til den anfægtede beslutning, ikke indeholder nogen bedømmelse af disse stoffers virkning, der afviger fra den, der blev anlagt i 1996 på grundlag af de samme videnskabelige undersøgelser vedrørende denne virkning.

52 Under disse omstændigheder vil det i givet fald påhvile de kompetente nationale myndigheder at foretage en ny evaluering af benefit/risk-forholdet ved de pågældende stoffer, efter at de nærmere har vurderet de risici — navnlig for hjerteklaplidelser — der er forbundet med disse stoffer, i lyset af de nyeste videnskabelige oplysninger, som vil være til rådighed på tidspunktet for denne evaluering. Der skal i den forbindelse mindes om, at såfremt der for de kompetente myndigheder foreligger nye oplysninger — i forhold til den sidste evaluering af de pågældende lægemidler, som i denne sag fandt sted i forbindelse med vedtagelsen af beslutningen af 9. december 1996 — der, selv om den videnskabelige usikkerhed ikke fjernes, giver rimeligt grundlag for at rejse tvivl om disse lægemidlers uskadelighed og/eller virkning, og som fører til en negativ

bedømmelse af forholdet mellem deres gavnlige virkninger og risici, følger det af artikel 11 i direktiv 65/65, når den fortolkes i forbindelse med forsigtighedsprincippet, der udgør et generelt fællesskabsretligt princip, at det påhviler myndighederne at suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelserne for disse lægemidler (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, navnlig præmis 172, 184, 192 og 194).

Kommissionens kompetence til at vedtage den anfægtede beslutning

53 Det skal undersøges, om de nationale markedsføringstilladelser for de i denne sag omhandlede lægemidler — efter at tilladelserne var blevet ændret ved beslutningen af 9. december 1996, der var baseret på artikel 12 i direktiv 75/319 (jf. ovenfor, præmis 26) — var omfattet af anvendelsesområdet for dette direktivs artikel 15a, stk. 1, som er grundlaget for den anfægtede beslutning. Dette spørgsmål rejser sig på nøjagtig den samme måde som spørgsmålet om, hvorvidt Kommissionen havde kompetence til at træffe de beslutninger, der blev anfægtet i de forenede sager T-74/00, T-76/00, T-83/00 — T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00, Artegodan m.fl. mod Kommissionen, som er blevet forenet med nærværende sag med henblik på den mundtlige forhandling. Ved således konkret at foreskrive en væsentlig ændring af de kliniske oplysninger, der fremgik af produktresuméerne i forbindelse med markedsføringstilladelserne for de pågældende serotonerge anoreksika, foretog Kommissionen i beslutningen af 9. december 1996 en harmonisering af disse tilladelser, idet produktresuméet, der godkendes i forbindelse med meddelelsen af markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, udgør den væsentlige bestanddel af denne tilladelse. De nationale markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder amfetamin-beslægtede anoreksika, som blev omhandlet i de sager, der blev pådømt i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, blev på samme måde harmoniseret ved Kommissionens beslutning K(96) 3608 endelig udg./1 af 9. december 1996, hvis grundlag var artikel 12 i direktiv 75/319, før de blev genstand for de beslutninger, der var omtvistet i de nævnte sager, og som Kommissionen havde vedtaget på grundlag af dette direktivs artikel 15a, stk. 1.

54 På denne baggrund blev der under den mundtlige forhandling givet Kommissionen lejlighed til at fremføre sin argumentation om, hvilken myndighed der er kompetent til at tilbagekalde markedsføringstilladelserne for de omhandlede lægemidler. I de ni sager, der er blevet forenet med henblik på den mundtlige

forhandling, blev parterne i øvrigt forinden af Retten skriftligt anmodet om under retsmødet at tage stilling til, hvad der i givet fald ville være konsekvenserne af en eventuel annullation af de anfægtede beslutninger på grund af Kommissionens inkompetence.

55 Sagsøgeren anførte i retsmødet alene, at i tilfælde af en sådan annullation af den anfægtede beslutning vil markedsføringen af de pågældende lægemidler ikke blive genoptaget automatisk. Om denne genoptages, afhænger af resultaterne af den undersøgelse, som sagsøgeren har til hensigt at iværksætte for at påvise, at disse lægemidler er effektive og sikre, såfremt den anfægtede beslutning annulleres af Retten.

56 Kommissionen finder for sit vedkommende, at artikel 15a, stk. 1, i direktiv 75/319, der udtrykkeligt vedrører de tilladelser, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i kapitel III, ligeledes omfatter de markedsføringstilladelser, der er blevet harmoniseret med hjemmel i det nævnte direktivs artikel 12.

57 Denne opfattelse må forkastes med den samme begrundelse — som der herved skal henvises til — som Retten anførte, da den i dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen fastslog, at Kommissionen havde savnet kompetence til at vedtage de anfægtede beslutninger, da de rejste retlige og faktiske spørgsmål på dette punkt er de samme, således som det allerede er blevet fremhævet (jf. ovenfor, præmis 53).

58 I den foreliggende sag er det herefter tilstrækkeligt at konstatere for det første, at efter systemet i kapitel III i direktiv 75/319, og idet der ses bort fra beslutningen af 9. december 1996, henhørte administrationen af de rent nationale markedsføringstilladelser for de omtvistede lægemidler under de pågældende medlemsstaters enekompetence, der principielt har karakter af en residualkompetence (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 114-116).

59 Endvidere bemærkes, at det fremgår af selve ordlyden af det nævnte direktivs artikel 12, at denne inden for det område, hvor medlemsstaterne har kompetencen, indfører en rent rådgivende procedure, der i øvrigt er valgfri, hvortil kommer, at den ikke alene kan iværksættes af de berørte medlemsstater, men også af Kommissionen eller af den, der ansøger om eller er indehaver af en markedsføringstilladelse. Endvidere bemærkes, at inden for den ordning, der er indført ved kapitel III i direktiv 75/319, kan denne artikel, der ikke indgår blandt de bestemmelser, der nærmere regulerer proceduren for gensidig anerkendelse, ikke fortolkes i lyset af det særlige formål, som er tillagt denne procedure, som i sidste ende sigter mod vedtagelsen af en beslutning truffet i fællesskab af de berørte medlemsstater, om fornødent ved hjælp af den fællesskabsvoldgiftsprocedure, der er indført ved artikel 10 i samme direktiv, såfremt medlemsstaterne ikke når til enighed inden for den fastsatte frist (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 132 og 133).

60 Efter systemet i kapitel III i direktiv 75/319 skal direktivets 12 nemlig finde anvendelse på det residualområde, hvor medlemsstaterne har enekompetence, eller når referencemedlemsstaten udsteder den oprindelige markedsføringstilladelse for et lægemiddel. Inden for denne retlige ramme kan medlemsstaterne, der blot har mulighed for at konsultere CPMP, ikke implicit blive frataget deres kompetence, hvis de gør brug af denne mulighed, eller hvis Kommissionen, ansøgeren om eller indehaveren af en markedsføringstilladelse indbringer sagen for CPMP i medfør af artikel 12. Inden for området for den gensidige anerkendelsesprocedure ville en sådan kompetencefratagelse i øvrigt — i den situation, hvor referencemedlemsstaten konsulterer CPMP i henhold til artikel 12 — medføre, at en fællesskabsvoldgiftsprocedure umiddelbart ville finde anvendelse, og udelukke de forudgående faser vedrørende den gensidige anerkendelse og samråd mellem medlemsstaterne med henblik på at nå til enighed — på grundlag af samtlige de dokumenter og oplysninger, der nævnes i artikel 4 i direktiv 65/65 — hvilke faser udtrykkeligt er foreskrevet i artikel 9, stk. 4, og artikel 10, stk. 2, i direktiv 75/319. Inden for det område, hvor medlemsstaterne har enekompetence, ville denne kompetencefratagelse føre til den øjeblikkelige anvendelse af en voldgiftsprocedure for så vidt angår lægemidler, der ikke på noget tidspunkt forinden har været genstand for en

fælles undersøgelse i de berørte medlemsstater, svarende til den, der kendes inden for proceduren for gensidig anerkendelse (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 129, 130 og 142).

61 I denne forbindelse er princippet i artikel 5, stk. 1, EF, hvorefter Fællesskabet handler inden for rammerne af de beføjelser, der er tillagt det, i mangel af udtrykkelige bestemmelser til hinder for en fortolkning af artikel 12 i direktiv 75/319, hvorefter bestemmelsen indirekte bemyndiger Kommissionen til at vedtage en bindende beslutning efter den procedure, der er fastsat i dette direktivs artikel 14 (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 136-147).

62 For det andet bemærkes, at princippet om, at Fællesskabet handler inden for rammerne af de beføjelser, der er tillagt det, i mangel af enhver bestemmelse om en sådan overførsel af kompetence er til hinder for, at den fakultative harmonisering af visse markedsføringstilladelser i overensstemmelse med en ikke-bindende udtalelse, som er afgivet af CPMP i henhold til det nævnte direktivs artikel 12, har den virkning, at de berørte medlemsstater fratages deres kompetence for så vidt angår de senere beslutninger vedrørende ændring, suspension eller tilbagekaldelse af disse tilladelser. Antagelsen om, at en sådan harmonisering skal gives varig karakter — hvilket ville ske, såfremt der gennemføres en fællesskabsvoldgiftsprocedure — finder i nærværende sag hverken støtte i bestemmelserne i ovennævnte direktivs kapitel III eller i det formål, der forfølges med dette kapitel (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 149-154).

63 Inden for det harmoniseringssystem, der er indført ved kapitel III i direktiv 75/319, og som netop hviler på princippet om gensidig anerkendelse, der er ledsaget af fællesskabsvoldgiftsprocedurer, omfatter det i artikel 15a, stk. 1, nævnte begreb markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, alene de tilladelser, der er udstedt på grundlag af gensidig anerkendelse eller voldgift. Dette begreb kan ikke fortolkes således, at det ligeledes omfatter de nationale tilladelser, der er harmoniseret efter den

fakultative konsultation af CPMP i medfør af artikel 12, og disse henhører derfor fortsat under de berørte medlemsstaters enekompetence, der principielt har karakter af en residualkompetence (dommen i sagen Artegodan m.fl. mod Kommissionen, præmis 149 og 155).

64 Det følger af det anførte, at selv om markedsføringstilladelserne for de omtvistede lægemidler blev harmoniseret ved beslutningen af 9. december 1996 — der er uden hjemmel, men er blevet endelig — er de ikke omfattet af anvendelsesområdet for artikel 15a, stk. 1, i direktiv 75/319.

65 Den anfægtede beslutning, der er vedtaget på grundlag af denne sidstnævnte artikel, er følgelig også uden hjemmel.

66 Af samtlige de anførte grunde skal den anfægtede beslutning annulleres, uden at det er nødvendigt at undersøge de andre anbringender.

Sagens omkostninger

67 I henhold til procesreglementets artikel 87, stk. 2, pålægges det den tabende part at betale sagens omkostninger, hvis der er nedlagt påstand herom. Kommissionen har tabt sagen og bør derfor pålægges at betale sagens omkostninger i overensstemmelse med sagsøgernes påstand herom.

På grundlag af disse præmisser

udtaler og bestemmer

RETTEN (Anden Udvidede Afdeling)

1) **Kommissionens beslutning af 9. marts 2000 (K(2000) 573) annulleres.**

2) **Kommissionen bærer samtlige sagsomkostninger.**

Moura Ramos Tiili

Pirrung Mengozzi Meij

Afsagt i offentligt retsmøde i Luxembourg den 28. januar 2003.

H. Jung

Justitssekretær

R.M. Moura Ramos

Afdelingsformand