ARREST VAN HET GERECHT (Tweede kamer — uitgebreid)
28 januari 2003 *

In zaak T-147/00,

Les Laboratoires Servier, gevestigd te Neuilly-sur-Seine (Frankrijk), vertegenwoordigd door C. Norall, E. Wright, I. F. Utgès Manley, I. S. Forrester en J. Killick, advocaten, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verzoekster,

tegen

Commissie van de Europese Gemeenschappen, vertegenwoordigd door H. Støvlbæk en R. Wrainwright als gemachtigden, domicilie gekozen hebbende te Luxemburg,

verweerster,

betreffende een verzoek tot nietigverklaring van de beschikking van de Commissie van 9 maart 2000 inzake de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen voor menselijk gebruik die de volgende stoffen bevatten: „dexfenfluramine" en „fenfluramine" [C(2000) 573],

* Procestaal: Engels.

wijst

HET GERECHT VAN EERSTE AANLEG
(Tweede kamer — uitgebreid),

samengesteld als volgt: R. M. Moura Ramos, kamerpresident, V. Tiili, J. Pirrung, P. Mengozzi en A. W. H. Meij, rechters,

griffier: D. Christensen, administrateur,

gezien de stukken en na de terechtzitting op 7 en 8 mei 2002,

het navolgende

Arrest

Rechtskader

Richtlijn 65/65/EEG

1 Op 26 januari 1965 heeft de Raad richtlijn 65/65/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB 1965, 22, blz. 369) vastgesteld. Deze richtlijn is herhaaldelijk gewijzigd, met name bij de richtlijnen 83/570/EEG van de Raad van 26 oktober

1983 (PB L 332, blz. 1), en 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993 (PB L 214, blz. 22) (hierna, zoals gewijzigd: „richtlijn 65/65"). In artikel 3 van deze richtlijn wordt het beginsel geformuleerd dat een geneesmiddel in een lidstaat slechts in de handel mag worden gebracht wanneer door de bevoegde instanties van die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of wanneer een vergunning is verleend overeenkomstig verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (PB L 214, blz. 1).

2 Artikel 4 van richtlijn 65/65 bepaalt met name dat ter verkrijging van de in artikel 3 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen (hierna: „vergunning"), degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het product een aanvraag indient bij de bevoegde overheidsinstantie van de lidstaat. Volgens artikel 5 wordt deze vergunning geweigerd wanneer blijkt dat de specialiteit bij normaal gebruik schadelijk is, of dat de therapeutische werking van de specialiteit ontbreekt of door de aanvrager onvoldoende wordt gemotiveerd, dan wel dat de specialiteit niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit of dat de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens niet in overeenstemming zijn met de bepalingen van artikel 4. Volgens artikel 4 ter van richtlijn 65/65 delen de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat, bij het verlenen van de in artikel 3 bedoelde vergunning, aan de voor het in de handel brengen van het geneesmiddel verantwoordelijke persoon de in artikel 4 bis omschreven samenvatting mee van de kenmerken van het in artikel 4, tweede alinea, punt 9, bedoelde product in de door hen goedgekeurde vorm.

3 Artikel 10, lid 1, van richtlijn 65/65 bepaalt dat de vergunning vijf jaar geldig is en na bestudering door de bevoegde instantie van een dossier waarin de kennis op het gebied van de geneesmiddelenbewaking en andere ter zake doende informatie over het toezicht op het geneesmiddel zijn verwerkt, telkens met vijf jaar kan worden verlengd.

4 Artikel 11, eerste alinea, van richtlijn *65/65* bepaalt:

„De bevoegde overheidsinstanties van de lidstaten schorsen de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in, wanneer blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, dan wel dat de therapeutische werking ontbreekt of dat de specialiteit niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. De therapeutische werking ontbreekt, wanneer is aangetoond dat het geneesmiddel geen therapeutische resultaten mogelijk maakt."

5 Volgens artikel 21 van richtlijn *65/65* kan de vergunning alleen worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in deze richtlijn vermelde redenen.

Richtlijn 75/318/EEG

6 In richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen (PB L 147, blz. 1), die herhaaldelijk is gewijzigd, met name bij de richtlijnen 83/570 en 93/39 (hierna, zoals gewijzigd: „richtlijn 75/318"), worden de gemeenschappelijke regels vastgesteld voor het uitvoeren van de in artikel 4, tweede alinea, punt 8, van richtlijn *65/65* bedoelde proeven en worden de gegevens opgesomd die krachtens de punten 3, 4, 6 en 7 van dezelfde alinea bij de aanvraag van een vergunning van een geneesmiddel moeten worden gevoegd.

7 De zevende en de achtste overweging van de considerans van deze richtlijn luiden als volgt:

„overwegende dat de begrippen ‚schadelijk' en ‚therapeutische werking' waarvan sprake is in artikel 5 van richtlijn 65/65/EEG slechts in onderling verband kunnen worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die wordt beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel; dat uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking, ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft; dat indien zulks niet het geval is de aanvraag moet worden afgewezen;

overwegende dat de inhoud van de begrippen ‚therapeutische werking' en ‚onschadelijk karakter' ten gevolge van nieuwe ontdekkingen kan evolueren en dat de normen en voorschriften op gezette tijden moeten worden aangepast aan de vooruitgang van de wetenschap."

Richtlijn 75/319/EEG

8 In hoofdstuk III (artikelen 8-15 quater) van de Tweede richtlijn (75/319/EEG) van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB L 147, blz. 13), herhaaldelijk gewijzigd, met name bij de richtlijnen 83/570 en 93/39 (hierna, zoals gewijzigd: „richtlijn 75/319"), wordt een procedure van wederzijdse erkenning van de nationale vergunningen (artikel 9) ingevoerd, gekoppeld aan communautaire arbitrageprocedures.

9 Deze richtlijn voorziet uitdrukkelijk dat het Comité voor farmaceutische specialiteiten (hierna: „CFS") van het Europees Bureau voor de geneesmiddelen-

beoordeling wordt aangezocht voor de toepassing van de in artikel 13 voorgeschreven procedure, wanneer in het kader van de in artikel 9 ingestelde procedure van wederzijdse erkenning een lidstaat van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren en de lidstaten niet binnen de voorgeschreven termijn tot overeenstemming komen (artikel 10 van deze richtlijn), in geval van onderling afwijkende besluiten van de lidstaten over de verlening, de schorsing of de intrekking van nationale vergunningen (artikel 11), en in specifieke gevallen waarin de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn (artikel 12). Voorts is uitdrukkelijk voorgeschreven dat voor de wijziging, de schorsing of de intrekking van de overeenkomstig hoofdstuk III verleende vergunningen de in de artikelen 13 en 14 bedoelde procedures worden toegepast (artikelen 15 en 15 bis). Ten slotte bepaalt artikel 15 ter, dat de artikelen 15 en 15 bis van overeenkomstige toepassing zijn op geneesmiddelen waarvoor, na advies van het Comité overeenkomstig artikel 4 van richtlijn 87/22/EEG van de Raad van 22 december 1986 tot onderlinge aanpassing van de nationale maatregelen inzake het in de handel brengen van met behulp van hoogwaardige technieken, met name biotechnieken, vervaardigde geneesmiddelen (PB L 15, blz. 38), door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend. De bij de artikelen 12 en 15 bis van richtlijn 75/319 ingevoerde procedures zijn in casu van bijzonder belang.

10 Artikel 12 van richtlijn 75/319 luidt:

„De lidstaten, de Commissie of de aanvrager of de houder van de vergunning kunnen in specifieke gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de zaak aan het [CFS] voorleggen, waarna de in artikel 13 bedoelde procedure wordt gevolgd, voordat een beslissing wordt genomen over een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig hoofdstuk V bis zijn verzameld.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de aangelegenheid die aan het CFS voor beraad wordt voorgelegd en stelt de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon hiervan in kennis.

De lidstaten en de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon verstrekken het CFS alle over de betrokken aangelegenheid beschikbare gegevens."

11 Artikel 15 bis van richtlijn 75/319 bepaalt:

„1. Indien een lidstaat van oordeel is dat de voorwaarden van een overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd of dat deze vergunning moet worden geschorst of ingetrokken ter bescherming van de volksgezondheid, legt deze lidstaat die aangelegenheid onverwijld aan het [CFS] voor en worden de in de artikelen 13 en 14 bedoelde procedures gevolgd.

2. Onverminderd artikel 12 kan een lidstaat in uitzonderlijke gevallen, wanneer het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk is dringende maatregelen te nemen, het in de handel brengen en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied schorsen totdat er een definitieve beschikking is vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze maatregel in kennis."

12 Artikel 13 van richtlijn 75/319 regelt de procedure voor het CFS, dat een gemotiveerd advies uitbrengt. In lid 5 van dit artikel wordt bepaald dat het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling de lidstaten, de Commissie en de voor het in de handel brengen verantwoordelijke persoon het definitieve advies van het CFS zendt, alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor zijn conclusies. Artikel 14 van deze richtlijn regelt de communautaire beslissingsprocedure. Krachtens lid 1, eerste alinea, van dit artikel stelt de Commissie binnen 30 dagen na ontvangst van het advies een ontwerp op van de met betrekking tot de aanvraag vast te stellen beschikking, waarbij met het gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden. Lid 1, derde alinea, van dit artikel luidt: „In het uitzonderlijke

geval dat de ontwerp-beschikking afwijkt van het advies van het [Europees] Bureau [voor de geneesmiddelenbeoordeling], voegt de Commissie tevens een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de verschillen bij." De definitieve beschikking wordt vastgesteld volgens de regeling van de artikelen 5 en 7 van besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden (PB L 184, blz. 23). In het kader van deze procedure wordt de Commissie bijgestaan door het bij artikel 2 ter van richtlijn 75/318 opgerichte Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik

13 Alle richtlijnen betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik die de „gedecentraliseerde communautaire procedure" regelen, met name de richtlijnen 65/65, 75/318 en 75/319, zijn gecodificeerd bij richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311, blz. 67; hierna: „wetboek"). Hoewel dit wetboek niet van kracht was toen de bestreden beschikking werd vastgesteld, dient er in voorkomend geval rekening mee te worden gehouden. Voorzover de bepalingen van de richtlijnen 65/65 en 75/319 door het wetboek ongewijzigd in een beter gestructureerd geheel zijn opgenomen, kan voor de systematische analyse van de bepalingen van hoofdstuk III van laatstgenoemde richtlijn de systematiek van dit wetboek worden gevolgd.

Feiten

14 Verzoekster, Les Laboratoires Servier, is houder van aanvankelijk door de bevoegde nationale autoriteiten afgegeven vergunningen voor geneesmiddelen die de serotonerge, eetlustremmende stoffen dexfenfluramine en fenfluramine bevatten. Deze centraal werkzame — dat wil zeggen op het centrale zenuwstelsel inwerkende — eetlustremmers versnellen het gevoel van verzadiging en worden in een aantal lidstaten sinds jaren gebruikt voor de behandeling van obesitas. In

Europa werden voor geneesmiddelen die fenfluramine bevatten, voor het eerst in 1965 overeenkomstig de bepalingen van richtlijn 65/65 vergunningen verleend; voor geneesmiddelen die dexfenfluramine bevatten, gebeurde dit in 1985. Volgens de door verzoekster verstrekte gegevens werden in de Verenigde Staten in de jaren zeventig vergunning verleend voor fenfluramine en in 1996 voor dexfenfluramine.

15 Over de in deze beschikkingen bedoelde eetlustremmende stoffen had de Commissie zich reeds uitgesproken bij beschikking C (96) 3608 def./2 van 9 december 1996 inzake het in de handel brengen van de geneesmiddelen voor menselijk gebruik die de volgende stoffen bevatten: dexfenfluramine, fenfluramine (hierna: „beschikking van 9 december 1996"), na het advies dat het CFS op basis van artikel 12 van richtlijn 75/319 had uitgebracht (zie hierna punten 21-26).

16 Nadat in het artikel van Connolly [New England Journal of Medecine (NEJM), 1997, deel 337] en in een advies van de Food and Drug Administration (Agentschap voor voedsel en geneesmiddelen in de Verenigde Staten; hierna: „FDA") van juli 1997, getiteld „Public Health Advisory on Fenfluramine/Phentermine for Obesity", was gewezen op een reeks van gevallen van hartklepstoornissen die in de Verenigde Staten vooral voorkwamen bij patiënten die waren behandeld met een combinatie van fenfluramine en fentermine, hebben verzoekster en haar licentiehouders de geneesmiddelen die dexfenfluramine of fenfluramine bevatten uit de handel genomen, in afwachting van nader onderzoek naar hun veiligheidsaspecten.

17 Gezien deze meldingen werden in september 1997 in alle lidstaten en in de Verenigde Staten de vergunningen van geneesmiddelen die dexfenfluramine of fenfluramine bevatten geschorst.

18 Na een nieuwe beoordeling van deze stoffen op basis van artikel 15 bis van richtlijn 75/319 heeft de Commissie bij beschikking van 9 maart 2000 de

intrekking gelast van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik die de volgende stoffen bevatten: „dexfenfluramine" en „fenfluramine" [beschikking C (2000) 573; hierna: „bestreden beschikking"]. Bijlage I bij deze beschikking geeft een opsomming van de genoemde geneesmiddelen, de ondernemingen die ze verhandelen — te weten verzoekster, haar dochtermaatschappijen en licentiehouders — en de betrokken lidstaten.

19 Volgens verzoeksters antwoord op een schriftelijke vraag van het Gerecht was de — in artikel 10, lid 1, van richtlijn *65/65* vastgestelde — geldigheidsduur van vijf jaar van de vergunningen voor een aantal geneesmiddelen die zij verhandelt en die in de bestreden beschikking zijn vermeld, verstreken voordat deze beschikking werd gegeven. Ter terechtzitting heeft verzoekster evenwel gepreciseerd dat toen de beschikking werd vastgesteld, bij de nationale autoriteiten van de betrokken lidstaten procedures liepen voor de verlenging van de vergunningen. Deze procedures zijn onderbroken ten gevolge van de bestreden beschikking. De vergunningen bleven aldus geldig volgens de toepasselijke nationale regelingen in afwachting van een besluit over de verzoeken om verlenging. Deze verklaringen zijn door de Commissie niet betwist.

20 Ter terechtzitting heeft verzoekster evenwel ook vermeld dat de vergunningen voor de in geding zijnde geneesmiddelen inmiddels door de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten overeenkomstig de bestreden beschikking zijn geschorst dan wel ingetrokken.

Beschikking C(96) 3608 def./2 van de Commissie van 9 december 1996

21 Op 17 mei 1995 heeft de Bondsrepubliek Duitsland overeenkomstig artikel 12 van richtlijn 75/319 de zaak aan het CFS voorgelegd, waarbij zij blijk gaf van haar bezorgdheid met betrekking tot de gevaren die verbonden zijn aan bepaalde

centraal werkzame eetlustremmers, waaronder de door verzoekster verhandelde geneesmiddelen die serotonerge, eetlustremmende stoffen bevatten, alsmede „aan amfetamine verwante" eetlustremmers. Terwijl deze laatste de neurotransmissie ter hoogte van de neurotransmitters (catecholamine) verhogen en gewoonlijk een stimulerend effect hebben, bevorderen serotonerge eetlustremmers de vrijkoming en verhinderen zij de heropname van serotonine zonder stimulerend of euforiserend effect. De bevoegde Duitse autoriteit vermoedde dat al deze geneesmiddelen primaire pulmonale hypertensie (hierna: „PPH") konden veroorzaken.

22 Het CFS heeft de in artikel 13 van richtlijn 75/319 bedoelde procedure ingeleid om deze twee categorieën van eetlustremmers te onderzoeken.

23 In zijn wetenschappelijk evaluatierapport van 5 februari 1996 onderzocht de rapporteur, dr. Le Courtois, de baten/risicobalans van eetlustremmers. In dit kader wees hij op het „meestal fatale" risico van PPH, welke conclusie hij baseerde op het rapport van 7 maart 1995 van de internationale primaire pulmonaire hypertensie studie (International Primary Pulmonary Hypertension Study; hierna: „IPPH-studie"). Voorts onderstreepte hij dat „wanneer de zwaarlijvigheid zo ernstig is dat de levensverwachting van de patiënt hierdoor wordt ingekort, een bijkomende farmacologische behandeling noodzakelijk is binnen het kader van een algemene benadering, die dieetmaatregelen, fysiotherapie en oefening omvat. Eetlustremmers vormen tegenwoordig de enige beschikbare farmacologische behandeling en hebben dus hun plaats in de behandeling van zwaarlijvigheid." Wat meer in het bijzonder dexfenfluramine en fenfluramine betreft, stelt hij dat zij voldeden aan het criterium van langetermijnwerking (een jaar) en aan het doel van de behandeling van zwaarlijvigheid, te weten een aanhoudend gewichtsverlies op lange termijn. Het feit dat bij deze stoffen geen gewenning optreedt, vergemakkelijkt een langdurig gebruik ervan. De rapporteur wees evenwel op het bestaan van een sterk verband tussen PPH en deze stoffen. Bovendien was, zelfs indien dexfenfluramine en fenfluramine de meest werkzame stoffen blijken te zijn, nog niet aangetoond dat het gebruik ervan tot een vermindering van de morbiditeit of mortaliteit kan leiden. Ten slotte formuleerde de rapporteur de aanbeveling, voor de desbetreffende geneesmiddelen een aantal gegevens te harmoniseren in de samenvatting van de productkenmerken.

24 Op 17 juli 1996 bracht het CFS een definitief advies uit met betrekking tot dexfenfluramine en fenfluramine. Hierin werd aanbevolen de vergunningen te handhaven, mits een aantal wijzigingen zouden worden aangebracht in de samenvattingen van de productkenmerken betreffende de geneesmiddelen die deze stoffen bevatten.

25 In zijn evaluatierapport van 18 juli 1996 betreffende eetlustremmende stoffen wees het CFS erop dat volgens de conclusies van de werkgroep „geneesmiddelenbewaking", bestaande uit nationale deskundigen op het gebied van geneesmiddelenbewaking, die het CFS moet adviseren over vraagstukken betreffende het veilig gebruik van geneesmiddelen, het rapport van de internationale studie van PPH van 7 maart 1995 een causaal verband tussen het gebruik van eetlustremmers en het optreden van PPH had aangetoond. Blijkens de stukken was deze studie, op initiatief van verzoekster, tussen 1992 en 1994 door een groep onafhankelijke internationale deskundigen op het gebied van epidemiologie en pulmonologie verricht, teneinde een mogelijk verband te onderzoeken tussen het optreden van PPH en de blootstelling aan een reeks van factoren, met name het gebruik van eetlustremmers. Ook beklemtoonde het CFS dat er gevallen van PPH waren gerapporteerd met betrekking tot alle centraal werkzame eetlustremmers (met uitzondering van fenbutrazaat en propylhexedrine). Het CFS stelde dat het „om een klassespecifiek effect gaat". Wat dexfenfluramine en fenfluramine betreft, wees het CFS erop dat deze stoffen recentelijk het onderwerp vormden van lange- en kortetermijnstudies, alsmede van rapporten en talloze publicaties. Hun werkzaamheid op lange termijn stond vast. Deze werkzaamheid was evenwel enkel aangetoond wat het gewichtsverlies betreft. Het CFS concludeerde dat in deze omstandigheden de baten/risicobalans van de eetlustremmers gunstig was, op voorwaarde dat de samenvatting van de productkenmerken met betrekking tot de desbetreffende geneesmiddelen zou worden gewijzigd.

26 Deze procedure leidde tot de beschikking van 9 december 1996, die uitdrukkelijk is gebaseerd op de artikelen 12 en 14 van richtlijn 75/319. Overeenkomstig het advies van het CFS van 17 juli 1994 gelast de Commissie de betrokken lidstaten

een aantal klinische gegevens te wijzigen in de samenvattingen van de productkenmerken die bij de verlening van de vergunningen voor de desbetreffende geneesmiddelen zijn goedgekeurd. Zij schrijft voor dat de volgende klinische gegevens moeten worden vermeld:

„Therapeutische indicaties:

Ter ondersteuning van een vermageringsdieet bij patiënten met obesitas en een body mass index (hierna: ‚BMI') van 30 kg/m^2 of meer, die niet reageren op een geschikt vermageringsdieet alleen.

N.B.: een recentelijk uitgevoerd, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek van een jaar heeft aangetoond dat het aantal reagerende patiënten in de groep die werd behandeld met dexfenfluramine en fenfluramine in combinatie met een calorie-arm dieet, tweemaal zo groot was dan de groep patiënten die met een placebo en een caloriearm dieet werden behandeld. Een verlies van 10 % aan oorspronkelijk gewicht werd geconstateerd bij respectievelijk 35 en 17 % van de patiënten. De werkzaamheid werd alleen aangetoond met betrekking tot het gewichtsverlies. Tot dusver zijn geen significante gegevens beschikbaar over veranderingen in de morbiditeit of mortaliteit."

„Dosering en wijze van toediening:

Het verdient aanbeveling, dat de behandeling plaatsvindt onder toezicht van een arts, die ervaring heeft met de behandeling van obesitas. [...]

De behandeling van obesitas vereist een integrale aanpak, die dieetmaatregelen en medische en psychotherapeutische methoden omvat. [...]

Behandeling langer dan drie maanden mag alleen worden voortgezet bij patiënten bij wie in de eerste drie maanden na het begin van de behandeling een gewichtsverlies is geconstateerd van minimaal 10 % van het oorspronkelijke gewicht. Indien het gewichtsverlies niet gehandhaafd blijft gedurende de behandeling, wordt deze niet voortgezet. Geen gegevens zijn beschikbaar over de werkzaamheid van deze geneesmiddelen bij behandeling langer dan een jaar."

„Contra-indicaties:

— pulmonale hypertensie

— cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen, in heden of verleden

— psychiatrische aandoeningen waaronder anorexia nervosa en depressie, in heden of verleden

— neiging tot geneesmiddelenmisbruik, bekend alcoholisme

— kinderen beneden de 12 jaar.

Gecombineerd gebruik met elk ander centraal werkzaam anorecticum is gecontra-indiceerd vanwege het toenemend risico op een mogelijk fatale pulmonale hypertensie."

„Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Gevallen van ernstige, vaak fatale, pulmonale hypertensie zijn gemeld bij patiënten die eetlustremmers gebruikt hebben [van dit type]. Een epidemiologische studie heeft aangetoond dat het gebruik van dexfenfluramine of fenfluramine een risicofactor is die een rol speelt bij de ontwikkeling van pulmonale hypertensie en dat het gebruik van eetlustremmers sterk geassocieerd is met een verhoogd risico op deze bijwerking. Gezien dit zeldzame, maar ernstige risico moet worden benadrukt dat: het noodzakelijk is om de indicatiestelling en de behandelduur zorgvuldig in acht te nemen; dat een behandelduur die de drie maanden overschrijdt en een BMI van 30 kg/m^2 of meer het risico van pulmonale hypertensie verhogen; dat het ontstaan van inspannings-dyspneu of een verergering hiervan duidt op de mogelijkheid van pulmonale hypertensie. In die omstandigheden moet de behandeling worden stopgezet en de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde afdeling voor verder onderzoek."

Ten slotte meldt de beschikking van 9 december 1996 dat de ongewenste effecten, waaronder PPH, ook bepaalde effecten omvatten op het centraal zenuwstelsel (voornamelijk depressie, nervositeit, onrust, slaapstoornissen en duizeligheid) alsook cardiovasculaire effecten (voornamelijk tachycardie en syncope).

De bestreden beschikking

27 Op 22 oktober 1997, nadat verscheidene lidstaten het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling in kennis hadden gesteld van hun besluiten om de vergunningen voor geneesmiddelen die dexfenfluramine en fenfluramine bevatten (zie punt 17 hierboven) te schorsen, werd de zaak overeenkomstig artikel 15 bis van richtlijn 75/319 voorgelegd aan het CFS.

28 Het rapport en het aanvullend rapport (het „rapport Picon/Abadie" en het rapport „Castot/Costagliola/Fosset-Martinetti/Ropers") werden respectievelijk in juni 1998 en april 1999 ingediend. Op 22 april 1999 bracht het CFS zijn eerste advies uit over de wetenschappelijke beoordeling van dexfenfluramine en fenfluramine bevattende geneesmiddelen en adviseerde het tot intrekking van de vergunningen voor deze geneesmiddelen.

29 Op 11 mei 1999 stelde verzoekster krachtens artikel 13, lid 4, tweede volzin, van richtlijn 75/319 bij het CFS administratief beroep in tegen dit advies. Rapporten werden ingediend door de rapporteur (het „rapport O'Mahony/Slattery" van 19 juli 1999, bijgewerkt op 20 augustus 1999) en door de co-rapporteur (het „rapport Van Bronswijk" van 16 juli 1999), die in het kader van deze beroepsprocedure waren benoemd.

30 In zijn definitief advies van 31 augustus 1999 (CPMP/2163/99) inzake dexfenfluramine en fenfluramine bevattende geneesmiddelen heeft het CFS verzoeksters beroep verworpen en zijn aanbeveling om de vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen in te trekken gehandhaafd, op grond dat zij een ongunstige baten/risicoverhouding vertoonden.

31 In zijn wetenschappelijke conclusies bij dit advies en in zijn evaluatierapport betreffende dexfenfluramine en fenfluramine van 31 augustus 1999 verklaart het CFS dat de twee voornaamste veiligheidsproblemen die het had onderzocht betrekking hadden op PPH en hartklepstoornissen „bij behandeling onder normale omstandigheden".

32 Met betrekking tot PPH baseert het CFS zich in de eerste plaats op de opmerkingen naar aanleiding van de 105 spontaan gemelde gevallen van PPH, neergelegd in rapporten die vóór 31 december waren ontvangen, en in de tweede

plaats op de IPPH-studie. Het CFS verwijst naar het verslag van deze studie van 7 maart 1995, gepubliceerd in het New England Journal of Medecine van 29 augustus 1996 (NEJM, deel 335, nr. 9), alsmede op de enkel fenfluramine-derivaten betreffende resultaten, waarover werd bericht in specialistische correspondentie (NEJM van 11 februari 1999, deel 340, nr. 6). Na „herbeoordeling van de [IPPH-]studie in het licht van de argumenten" van de betrokken vergunninghouders, concludeert het CFS dat „de sterke aanwijzingen voor een causaal verband tussen eetlustremmers en PPH geldig blijven".

33 Wat de hartklepgebreken betreft merkt het CFS op dat bij de spontaan gemelde gevallen van hartklepgebreken de patiënten op het moment van de diagnose over het algemeen gemiddeld gedurende vijf maanden met een combinatie van eetlustremmers waren behandeld. De gerapporteerde gevallen toonden aan dat het ging om potentieel ernstige hartklepgebreken, die soms een chirurgische ingreep behoefden. Over het klinisch verloop (verergering of vermindering) van deze hartklepgebreken waren nog geen definitieve gegevens beschikbaar. De epidemiologische studies, met name die van Jick, Weissman en Khan (NEJM van 10 september 1998, deel 339, nr. 11), toonden onder meer aan dat: (1) de meest overtuigende vergelijkende studies in de richting wijzen van een verband tussen dexfenfluramine/fenfluramine en het optreden van hartklepgebreken; (2) het verband waarschijnlijk causaal is; dit wordt bevestigd door het feit dat de effecten afhankelijk zijn van de dosering en de behandelduur, zoals gesuggereerd in sommige studies; (3) de prevalentie van hartklepgebreken [die het aantal patiënten weergeeft die door hartklepgebreken worden getroffen, alsmede de duur van die gebreken] slechts licht kon toenemen als de behandelduur kort was, bijvoorbeeld korter dan drie maanden. Deze resultaten zouden het geringe aantal meldingen in Europa kunnen verklaren; (4) het verband bestaat als dexfenfluramine en fenfluramine worden toegepast als monotherapie. Het blijft onduidelijk of combinatietherapie met andere eetlustremmers het risico versterkt. Enkele gegevens bevestigen deze hypothese, maar hierop kan niet worden vertrouwd, omdat de behandelduur langer was, wanneer een combinatietherapie werd gegeven. Het CFS kwam dan ook tot de conclusie dat „hoewel er geen mechanisme voor causaliteit is vastgesteld en ondanks de grote variaties in de meldingsfrequentie van spontane meldingen van hartklepgebreken die in verband worden gebracht met dexfenfluramine en fenfluramine, [...] de gegevens afkomstig van spontane meldingen en van het grote aantal epidemiologische studies aangeven dat er een risico is voor hartklepgebreken bij mensen die behandeld worden met dexfenfluramine en fenfluramine".

34 Over de werkzaamheid merkt het CFS op: (1) het gemiddelde effect van de betrokken stoffen was ondanks de behandelduur matig, nooit meer dan 3 of 4 kg. In de eenjarige INDEX-studie met dexfenfluramine was het percentage „responders", i.e. patiënten die meer dan 10 % van hun oorspronkelijke gewicht waren kwijtgeraakt, tweemaal hoger dan in de placebogroep; (2) een aanhoudend gewichtsverlies bij gebruik van dexfenfluramine en fenfluramine is aangetoond bij een behandeltijd van 1 jaar; (3) het gewichtsverlies veroorzaakte geen veranderingen in de vetverdeling; dergelijke veranderingen worden beschouwd als een cardiovasculaire risicofactor; (4) de effecten op metabolische risicofactoren waren niet groter dan verwacht kon worden gezien het gewichtsverlies en konden niet uitsluitend worden toegeschreven aan dexfenfluramine en fenfluramine; (5) gewichtstoename werd geobserveerd zodra de behandeling stopgezet was. Het CFS concludeert:

„Het doel van een behandeling van obesitas is het bereiken van een klinisch relevant en aanhoudend gewichtsverlies, met als mogelijk gevolg een verlaagd risico op cardiovasculaire aandoeningen en andere met obesitas samenhangende risicofactoren en de daarbij behorende morbiditeit en mortaliteit. Dit doel kan alleen worden bereikt met een lange behandelduur. Dit feit is gebaseerd op door de jaren heen verzamelde wetenschappelijke kennis en is neergelegd in de huidige medische aanbevelingen. De beperkte therapeutische werkzaamheid van dexfenfluramine en fenfluramine moet derhalve beoordeeld worden in relatie tot hun veiligheidsprofiel."

35 Na deze „beperkte" therapeutische werkzaamheid te hebben afgewogen tegen het „algemeen bekende risico van [PPH], waarmee volledig rekening is gehouden in de beschikking [...] van 9 december 1996", alsmede het feit dat „farmacoepidemiologische gegevens en spontane meldingen voor veiligheid voldoende ondersteunend bewijs leveren dat dexfenfluramine en fenfluramine gerelateerd zijn aan het optreden van hartklepgebreken, in het bijzonder aortaklepgebreken", overweegt het CFS dat de baten/risicobalans van deze stoffen ongunstig is en beveelt het aan, de vergunningen van alle geneesmiddelen die deze stoffen bevatten in te trekken.

36 Op 9 maart 2000 heeft de Commissie de bestreden beschikking gegeven. In artikel 1 van het dispositief van deze beschikking gelast de Commissie de lidstaten „de in artikel 3, eerste alinea, van richtlijn 65/65 bedoelde nationale vergunningen [...] voor het in de handel brengen van de in bijlage I vermelde geneesmiddelen [die de volgende stoffen bevatten: ‚dexfenfluramine' en ‚fenfluramine']" in te trekken. Zij motiveert deze intrekking door te verwijzen naar de wetenschappelijke conclusies die bij het definitieve advies van het CFS van 31 augustus 1999 betreffende deze stoffen zijn gevoegd (bijlage II). In artikel 3 van deze beschikking wordt de betrokken lidstaten gelast, binnen dertig dagen na de kennisgeving van de beschikking daaraan te voldoen.

Procesverloop en conclusies van partijen

37 Bij verzoekschrift, neergelegd ter griffie van het Gerecht op 31 mei 2000, heeft verzoekster het onderhavige beroep ingesteld.

38 Bij besluit van 14 maart 2002 heeft het Gerecht overeenkomstig artikel 51, lid 1, van het Reglement voor de procesvoering van het Gerecht de zaken verwezen naar de Tweede kamer (uitgebreid).

39 Bij beschikking van 25 april 2002 heeft de president van de Tweede kamer (uitgebreid) alle partijen gehoord, onderhavige zaak en zaken T-74/00, T-76/00, T-83/00 tot en met T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00 voor de mondelinge behandeling gevoegd.

40 Op rapport van de rechter-rapporteur heeft het Gerecht (Tweede kamer — uitgebreid) besloten tot de mondelinge behandeling over te gaan. In het kader van de maatregelen tot organisatie van de procesgang is partijen verzocht een aantal schriftelijke vragen van het Gerecht te beantwoorden en bepaalde documenten over te leggen. Zij hebben aan deze verzoeken voldaan.

41 Partijen zijn ter terechtzitting van 7 en 8 mei 2002 in hun pleidooien en hun antwoorden op de vragen van het Gerecht gehoord. Op deze terechtzitting zijn, met name op verzoek van partijen, eveneens de deskundigen gehoord die hen bijstaan.

42 Verzoekster concludeert dat het het Gerecht behage:

— de bestreden beschikking nietig te verklaren;

— verweerster te verwijzen in de kosten.

43 Verweerster concludeert dat het het Gerecht behage:

— het beroep te verwerpen;

— verzoekster te verwijzen in de kosten.

In rechte

44 Verzoekster stelt in de eerste plaats schending van artikel 11 van richtlijn 65/65; in de tweede plaats formele onregelmatigheid van het advies van het CFS; in de derde plaats schending van het beginsel van behoorlijk bestuur; in de vierde plaats schending van het evenredigheidsbeginsel en in de vijfde plaats ontoereikende motivering van de bestreden beschikking.

45 Allereerst zij eraan herinnerd dat volgens vaste rechtspraak de onbevoegdheid van de instelling die de bestreden handeling heeft vastgesteld een middel tot nietigverklaring van openbare orde is, dat door de gemeenschapsrechter ambtshalve moet worden onderzocht, ook al heeft geen van de partijen hierom verzocht (zie in die zin arresten Hof van 10 mei 1960, Duitsland/Hoge Autoriteit, 19/58, Jurispr. blz. 481, en 13 juli 2000, Salzgitter/Commissie, C-210/98 P, Jurispr. blz. I-5843, punt 56).

46 Derhalve moet in casu ambtshalve worden onderzocht of de Commissie bevoegd was de bestreden beschikking te geven.

47 Gelet op zijn arrest van 26 november 2002, Artegodan e.a./Commissie (T-74/00, T-76/00, T-83/00—T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00, Jurispr. blz. I-4945), acht het Gerecht het gelet op de middelen waarmee verzoekster de gegrondheid van de bestreden beschikking bestrijdt, evenwel nuttig om vooraf enkele algemene opmerkingen te maken aangaande de toepassing van de in artikel 11 van richtlijn 65/65 genoemde criteria op basis waarvan vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen kunnen worden ingetrokken.

Algemene opmerkingen inzake de in casu toegepaste criteria voor de intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen

48 Om te beginnen bestrijdt verzoekster de afweging van baten en risico's van de betrokken stoffen bij de toepassing van de in artikel 11 van richtlijn 65/65 genoemde criteria voor intrekking van vergunningen in onderhavige zaak.

49 Dienaangaande volstaat het eraan te herinneren, dat de graad van schadelijkheid die de bevoegde autoriteit aanvaardbaar kan achten, bij elk onderzoek van een geneesmiddel concreet afhankelijk is van de baten die van het geneesmiddel worden verwacht, zodat de in artikel 11 van richtlijn 65/65 genoemde voorwaarden betreffende de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel slechts in onderling verband kunnen worden onderzocht (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punt 178).

50 De andere vier door verzoekster aangevoerde grieven hebben in het bijzonder betrekking op de beoordeling, in het kader van de toepassing van het veiligheidscriterium, van het risico van PPH — waarmee ook al rekening was gehouden in de beschikking van 9 december 1996 (zie punten 22-26 hierboven) — en het nieuwe risico van hartklepgebreken, dat verbonden zou zijn aan de toediening van de onderzochte stoffen. Verzoekster kritiseert met name de incoherente en ontoereikende motivering van het definitieve advies van het CFS van 31 augustus 1999, gelet op de wetenschappelijke studies waarmee dit comité rekening heeft gehouden. Deze studies tonen volgens haar geenszins een causaal verband aan tussen het gebruik van de onderzochte stoffen en bovengenoemde aandoeningen. Bovendien zijn sommige ervan wetenschappelijk onvoldoende nauwkeurig. Ook voert verzoekster aan dat de Commissie, door dit advies in de bestreden beschikking te volgen, een kennelijke beoordelingsfout heeft gemaakt en het beginsel van behoorlijk bestuur heeft geschonden. Verder heeft de Commissie door de intrekking van de vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen te gelasten, het evenredigheidsbeginsel geschonden, gezien, in de eerste plaats, de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelen en, in de

tweede plaats, het feit dat verzoekster deze geneesmiddelen op eigen initiatief uit de handel heeft genomen, in afwachting van de resultaten van nader onderzoek dat verzoekster voornemens was te verrichten teneinde de veiligheid van deze geneesmiddelen te bevestigen. Ten slotte is de bestreden beschikking ontoereikend gemotiveerd, aangezien de Commissie geen grond heeft aangevoerd voor het feit dat zij een beschikking heeft gegeven die fundamenteel afwijkt van die van 9 december 1996.

51 Met betrekking tot de in het voorgaande punt aangevoerde grieven moet direct al worden opgemerkt dat uit de wetenschappelijke conclusies van het CFS die de grondslag voor de bestreden beschikking vormen (zie punten 31-36 hierboven) en de voorgeschiedenis van het geding duidelijk blijkt dat deze beschikking wordt onderbouwd door een op basis van nieuwe wetenschappelijke informatie aangetoond risico van hartklepgebreken, dat zou zijn verbonden aan de betrokken stoffen. In haar memories en ter terechtzitting heeft de Commissie overigens uitdrukkelijk bevestigd dat juist omdat zij rekening hebben gehouden met dit nieuwe risico, ten opzichte van de gegevens die bij het onderzoek in 1996 beschikbaar waren, het CFS — in zijn advies van 31 augustus 1999 — en de Commissie — in haar bestreden beschikking — zijn teruggekomen van hun gunstige beoordeling in 1996 van de baten/risicobalans van de betrokken stoffen. Wat dit betreft blijkt de nadere informatie betreffende de „beperkte" werkzaamheid van de betrokken stoffen in de bij de bestreden beschikking gevoegde wetenschappelijke conclusies van het CFS namelijk geen andere beoordeling omtrent deze werkzaamheid in te houden dan die welke in 1996 op basis van dezelfde wetenschappelijke studies betreffende de werkzaamheid tot stand was gekomen.

52 Tegen die achtergrond zullen in voorkomend geval de nationale bevoegde autoriteiten de baten/risicobalans van de betrokken stoffen opnieuw moeten beoordelen, na in het bijzonder de aan deze stoffen verbonden risico's — met name van hartklepgebreken — te hebben onderzocht in het licht van de meest recente wetenschappelijke gegevens die op dat moment voorhanden zijn. Wanneer de bevoegde autoriteiten van mening zijn dat er nieuwe gegevens zijn — in vergelijking met de laatste beoordeling van de betrokken geneesmiddelen, die in dit geval heeft plaatsgevonden bij de vaststelling van de beschikking van 9 december 1996 —, op grond waarvan, zonder dat de wetenschappelijke onzekerheid wordt opgeheven, redelijkerwijs twijfel mogelijk is omtrent de veiligheid en/of werkzaamheid van deze geneesmiddelen en er aanleiding is voor een ongunstige beoordeling van hun baten/risicobalans, dan zijn zij krachtens

artikel 11 van richtlijn 65/65, uitgelegd in overeenstemming met het voorzorgsbeginsel, dat een algemeen beginsel van gemeenschapsrecht is, verplicht om de vergunning voor deze geneesmiddelen te schorsen of in te trekken (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, met name punten 172, 184, 192 en 194).

De bevoegdheid van de Commissie om de bestreden beschikking te geven

53 Nagegaan moet worden of de nationale vergunningen voor de hier bedoelde geneesmiddelen — na hun wijziging bij de beschikking van 9 december 1996 op basis van artikel 12 van richtlijn 75/319 (zie punt 26 hierboven) — binnen de werkingssfeer vallen van artikel 15 bis van deze richtlijn, waarop de bestreden beschikking is gebaseerd. Deze vraag is exact dezelfde als die betreffende de bevoegdheid van de Commissie om de beschikkingen te geven waartegen werd opgekomen in de gevoegde zaken T-74/00, T-76/00, T-83/00 tot en met T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00, Artegodan e.a./Commissie, die met de onderhavige zaak zijn gevoegd voor de mondelinge behandeling. Door in casu een substantiële wijziging van de klinische gegevens in de samenvattingen van de productkenmerken van de betrokken serotonerge eetlustremmers voor te schrijven, heeft de Commissie deze vergunningen geharmoniseerd, voorzover de samenvatting van de productkenmerken, die bij de verlening van de vergunning voor een geneesmiddel wordt goedgekeurd, het wezenlijke element van deze vergunning vormt. Zo zijn ook de nationale vergunningen voor geneesmiddelen die aan amfetamine verwante eetlustremmers bevatten, welke vergunningen aan de orde waren in de zaken waarin het arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, is gewezen, bij de op artikel 12 van richtlijn 75/319 gebaseerde beschikking C (96) 3608 def./1 van de Commissie van 9 december 1996 geharmoniseerd, voordat de in die zaken bestreden beschikkingen op basis van artikel 15 bis, lid 1, van deze richtlijn door de Commissie werden gegeven.

54 Tegen die achtergrond heeft de Commissie ter terechtzitting haar argumenten uiteengezet betreffende de vraag, welke autoriteit bevoegd is de vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen in te trekken. Daarnaast zijn de partijen in de negen voor de mondelinge behandeling gevoegde zaken vooraf door het Gerecht

schriftelijk verzocht om tijdens de zitting hun standpunt te bepalen inzake de mogelijke gevolgen van een eventuele nietigverklaring van de bestreden beschikkingen op grond van onbevoegdheid van de Commissie.

55 Ter terechtzitting heeft verzoekster enkel verklaard dat ingeval van een dergelijke nietigverklaring van de bestreden beschikking, de betrokken producten nog niet automatisch weer in de handel zouden worden gebracht. De beslissing daartoe zou afhangen van de resultaten van de studie die zij, wanneer de bestreden beschikking door het Gerecht nietig zou worden verklaard, voornemens is te verrichten, om de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelen aan te tonen.

56 De Commissie is van mening dat artikel 15 bis, lid 1 van richtlijn 75/319, dat uitdrukkelijk ziet op overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk III verleende vergunningen, ook geldt voor de uit hoofde van artikel 12 van deze richtlijn geharmoniseerde vergunningen.

57 Dit argument moet op dezelfde gronden — waarnaar wordt verwezen — worden afgewezen als waarom het Gerecht als in het arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, heeft vastgesteld dat de Commissie onbevoegd was de bestreden beschikkingen te geven, aangezien het hier, zoals reeds is opgemerkt, om dezelfde juridische en feitelijke vragen gaat (zie punt 53 hierboven).

58 In casu kan derhalve worden volstaan met de vaststelling dat in de systematiek van hoofdstuk III van richtlijn 75/319, de beschikking van 9 december 1996 buiten beoordeling gelaten, het beheer van — zuiver nationale — vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen tot het in beginsel residuele domein van de uitsluitende bevoegdheid van de betrokken lidstaten behoorde (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punten 114-116).

59 Bovendien blijkt reeds uit de tekst van artikel 12 van deze richtlijn, dat deze bepaling binnen de bevoegdheidssfeer van de lidstaten een zuiver consultatieve procedure invoert, die ook facultatief is en bovendien niet alleen door de betrokken lidstaten, maar ook door de Commissie of de aanvrager of de houder van een vergunning kan worden ingeleid. Daar komt bij dat in het bij hoofdstuk III van richtlijn 75/319 ingevoerde stelsel dit artikel, dat niet een van de specifieke bepalingen is die de procedure van wederzijdse erkenning regelen, niet kan worden uitgelegd overeenkomstig de specifieke doelstelling van deze procedure, die uiteindelijk leidt tot de vaststelling van een gezamenlijk standpunt van de betrokken lidstaten, eventueel door toepassing van de communautaire arbitrageprocedure die bij artikel 10 van deze richtlijn is ingevoerd voor het geval de lidstaten niet binnen de gestelde termijn tot een overeenkomst kunnen komen (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punten 132 en 133).

60 In de structuur van hoofdstuk III moet artikel 12 van deze richtlijn immers worden toegepast op het residuele domein van de uitsluitende bevoegdheid van de lidstaten of bij de verlening van de aanvankelijke vergunning voor een geneesmiddel door de referentielidstaat. Binnen dit juridische kader kunnen de lidstaten, die louter de mogelijkheid hebben om het CFS te raadplegen, immers niet impliciet hun bevoegdheid verliezen indien zij van deze mogelijkheid gebruik maken of indien de Commissie, de aanvrager of de houder van een vergunning krachtens artikel 12 de zaak aan het CFS voorlegt. Binnen het domein van de procedure van wederzijdse erkenning zou een dergelijk verlies van bevoegdheid evenwel bij een raadpleging van het CFS door de referentielidstaat krachtens artikel 12 onmiddellijk leiden tot een communautaire arbitrageprocedure, zonder de bij artikel 9, leden 4 en 10, van richtlijn 75/319 uitdrukkelijk voorgeschreven voorafgaande fasen van wederzijdse erkenning en overleg tussen de lidstaten om — op basis van alle in artikel 4 van richtlijn 65/65 genoemde gegevens en bescheiden — overeenstemming te bereiken. Ook binnen het domein van de uitsluitende bevoegdheid van de lidstaten zou dit verlies van bevoegdheid onmiddellijk tot een communautaire arbitrageprocedure leiden voor geneesmiddelen die niet eerder het voorwerp vormden van een voorafgaand gezamenlijk

onderzoek door de betrokken lidstaten, vergelijkbaar met het onderzoek dat de procedure van wederzijdse erkenning kenmerkt (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punten 129, 130 en 142).

61 In dit verband staat, bij gebreke van een uitdrukkelijke bepaling, het in artikel 5, eerste alinea, EG neergelegde beginsel dat de Gemeenschap binnen de grenzen van de haar verleende bevoegdheden handelt, eraan in de weg dat artikel 12 van richtlijn 75/319 in die zin wordt uitgelegd dat het de Commissie impliciet machtigt een dwingende beschikking vast te stellen volgens de bij artikel 14 van deze richtlijn voorziene procedure (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punten 136-147).

62 In de tweede plaats staat het beginsel van de toegewezen bevoegdheden van de Gemeenschap er eveneens aan in de weg dat artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319 in die zin wordt uitgelegd dat, bij gebreke van een bepaling die expliciet in een dergelijke overdracht van bevoegdheid voorziet, de facultatieve harmonisatie van bepaalde vergunningen overeenkomstig een niet-bindend advies van het CFS uit hoofde van artikel 12 van deze richtlijn tot gevolg heeft dat de betrokken lidstaten hun bevoegdheid verliezen met betrekking tot latere beslissingen betreffende de wijziging, schorsing of intrekking van deze vergunningen. In casu vloeit de gedachte dat een dergelijke bereikte harmonisatie behouden moet blijven — die concreet tot uitdrukking zou komen middels een communautaire arbitrageprocedure — evenwel niet voort uit de bepalingen van hoofdstuk III van bovengenoemde richtlijn, noch uit de doelstelling van dit hoofdstuk (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punten 149-154).

63 Onder deze omstandigheden moet binnen het bij hoofdstuk III van richtlijn 75/319 ingevoerde stelsel van harmonisatie, dat specifiek is gebaseerd op het systeem van wederzijdse erkenning, het in artikel 15 bis, lid 1, bedoelde begrip „overeenkomstig hoofdstuk III van deze richtlijn verleende vergunningen voor het in de handel brengen" in die zin worden uitgelegd dat het alleen ziet op vergunningen die zijn verleend middels een procedure van wederzijdse erkenning of arbitrage. Dit begrip kan niet in die zin worden uitgelegd dat hieronder ook de

vergunningen vallen die na de facultatieve raadpleging van het CFS uit hoofde van artikel 12 zijn geharmoniseerd. Deze vergunningen blijven derhalve behoren tot het residuele domein van de uitsluitende bevoegdheid van de betrokken lidstaten (arrest Artegodan e.a./Commissie, reeds aangehaald, punten 149 en 155).

64 Hieruit volgt dat in casu de vergunningen voor de betrokken geneesmiddelen, hoewel zij zijn geharmoniseerd bij de beschikking van 9 december 1996, die geen rechtsgrondslag heeft, maar definitief is geworden, niet onder de werkingssfeer van artikel 15 bis, lid 1, van richtlijn 75/319 vallen.

65 Derhalve heeft ook de bestreden beschikking die op grond van laatstgenoemd artikel is gegeven, geen rechtsgrondslag.

66 Om al deze redenen moet de bestreden beschikking nietig worden verklaard, zonder dat de andere middelen behoeven te worden onderzocht.

Kosten

67 Volgens artikel 87, lid 2, van het Reglement voor de procesvoering van het Gerecht wordt de in het ongelijk gestelde partij in de kosten verwezen, voorzover dit is gevorderd. Aangezien verweerster in het ongelijk is gesteld, moet zij overeenkomstig verzoeksters vordering worden verwezen in alle kosten.

HET GERECHT VAN EERSTE AANLEG
(Tweede kamer — uitgebreid),

rechtdoende:

1) **Verklaart nietig de beschikking van de Commissie van 9 maart 2000 [C(2000) 573].**

2) **Verwijst de Commissie in de kosten.**

Moura Ramos Tiili

Pirrung Mengozzi Meij

Uitgesproken ter openbare terechtzitting te Luxemburg op 28 januari 2003.

De griffier

H. Jung

De president van de Tweede kamer

R. M. Moura Ramos