FÖRSTAINSTANSRÄTTENS DOM
(andra avdelningen i utökad sammansättning)
den 28 januari 2003 *

I mål T-147/00,

Les Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine (Frankrike), företrätt av advokaterna C. Norall, E. Wright, M.I.F. Utgès Manley, I.S. Forrester och J. Killick, med delgivningsadress i Luxemburg,

sökande,

mot

Europeiska gemenskapernas kommission, företrädd av H. Støvlbæk och R. Wrainwright, båda i egenskap av ombud, med delgivningsadress i Luxemburg,

svarande,

angående en talan om ogiltigförklaring av kommissionens beslut av den 9 mars 2000 om återkallelse av godkännande för försäljning av humanläkemedel som innehåller följande ämnen: dexfenfluramin, fenfluramin (K(2000) 573),

* Rättegångsspråk: engelska.

meddelar

FÖRSTAINSTANSRÄTTEN
(andra avdelningen i utökad sammansättning)

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

justitiesekreterare: byrådirektören D. Christensen,

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

följande

Dom

Tillämpliga bestämmelser

Direktiv 65/65/EEG

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

direktiv 83/570/EEG av den 26 oktober 1983 (EGT L 332, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 13, s. 163) och rådets direktiv 93/39/EEG av den 14 juni 1993 (EGT L 214, s. 22; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 178) (nedan i ändrad lydelse kallat direktiv 65/65). I artikel 3 i detta direktiv omnämns principen enligt vilken ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den ansvariga myndigheten i medlemsstaten meddelat godkännande för försäljning i enlighet med nämnda direktiv eller om godkännande har meddelats i enlighet med rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EGT L 214, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 158).

2 För att få ett godkännande för försäljning enligt artikel 3 i direktiv 65/65 krävs det enligt artikel 4 att den som skall svara för försäljningen ansöker hos den ansvariga myndigheten i medlemsstaten. Enligt artikel 5 skall godkännande enligt artikel 3 inte meddelas, om det framgår att den farmaceutiska specialiteten är skadlig vid normal användning eller att terapeutisk effekt saknas, eller inte har dokumenterats tillfredsställande av sökanden, eller att produktens sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med deklarationen. Godkännande skall inte heller meddelas om de uppgifter och den dokumentation som bifogats inte är i överensstämmelse med artikel 4. När det godkännande för försäljning som avses i artikel 3 har meddelats, skall de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat enligt artikel 4b i direktiv 65/65 informera den som skall ansvara för att läkemedlet släpps ut på marknaden om den av dem godkända sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som avses i artikel 4 andra stycket punkt 9, vars innehåll definieras i artikel 4a.

3 I artikel 10.1 i direktiv 65/65 föreskrivs att godkännandet skall gälla i fem år och kunna förnyas en femårsperiod i taget, efter det att den ansvariga myndigheten granskat en dokumentation som särskilt skall innehålla uppgifter om läkemedelsbiverkningar och annan information av betydelse för kontrollen av läkemedlet.

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

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

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

Direktiv 75/318/EEG

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

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

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

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

Direktiv 75/319/EEG

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

9 I nämnda direktiv anges uttryckligen att ett ärende kan hänskjutas till Kommittén för farmaceutiska specialiteter (nedan kallad KFS) vid Europeiska läkemedels-

myndigheten för tillämpning av ett förfarande enligt artikel 13 i fall där en medlemsstat, vid det förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning som avses i artikel 9 i direktiv 75/319, finner skäl att anta att läkemedlet, om det tilläts, skulle kunna medföra risk för människors hälsa och medlemsstaterna inte når en överenskommelse inom den föreskrivna fristen (artikel 10 i nämnda direktiv), i fall där olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande godkännande för försäljning eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av nationella godkännanden (artikel 11) samt i särskilda fall då gemenskapens intressen berörs (artikel 12). Vidare anges uttryckligen att förfarandena enligt artiklarna 13 och 14 skall tillämpas vid ändring eller återkallande, tillfälligt eller slutgiltigt, av godkännanden för försäljning som har meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III (artikel 15 och 15a). Slutligen föreskrivs i artikel 15b att artikel 15 och 15a med vederbörliga ändringar skall gälla läkemedel som godkänts av medlemsstaterna efter yttrande från KFS som har avgivits före den 1 januari 1995 enligt artikel 4 i rådets direktiv 87/22/EEG av den 22 december 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas åtgärder vad gäller meddelande av försäljningstillstånd för högteknologiska läkemedel på marknaden, särskilt sådana som framställts genom bioteknik (EGT L 15, 1987, s. 38). Förfarandena enligt artiklarna 12 och 15a i direktiv 75/319 är av särskilt intresse i förevarande fall.

10 I artikel 12 i direktiv 75/319 anges följande:

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

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

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

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

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

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

12 I artikel 13 i direktiv 75/319 finns bestämmelser om förfarandet inför KFS, vilken skall avge ett motiverat yttrande. Enligt artikel 13.5 skall Europeiska läkemedelsmyndigheten överlämna KFS slutliga yttrande till medlemsstaterna, kommissionen och den som är ansvarig för att läkemedlet släpps ut på marknaden tillsammans med en rapport om prövningen av läkemedlet, i vilken skälen till beslutet anges. I artikel 14 i direktivet finns bestämmelser om beslutsförfarandet på gemenskapsnivå. Enligt artikel 14.1 första stycket skall kommissionen inom 30 dagar efter det att den mottagit KFS yttrande utarbeta ett förslag till beslut i fråga om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen. I artikel 14.1 tredje stycket anges följande: "Om förslaget till beslut i undantagsfall inte

överensstämmer med [Europeiska läkemedels]myndighetens yttrande, skall kommissionen även bifoga en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet." Det slutliga beslutet fattas enligt beslutsförfarandet i artiklarna 5 och 7 i rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter (EGT L 184, s. 23). Under detta förfarande biträds kommissionen av Ständiga kommittén för humanläkemedel, som inrättades genom artikel 2b i direktiv 75/318.

Gemenskapsregler för humanläkemedel

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

Bakgrund till tvisten

14 Sökanden, Les Laboratoires Servier, har erhållit ett godkännande för försäljning som ursprungligen utfärdades av de behöriga nationella myndigheterna och vilket avsåg läkemedel som innehåller de hungerdämpande serotoninpreparaten fenfluramin eller dexfenfluramin. Dessa centralt verkande hungerdämpande preparat — det vill säga preparat som påverkar centrala nervsystemet — ökar mättnadskänslan och används i samband med behandling av fetma. I Europa

godkändes läkemedel innehållande fenfluramin för försäljning för första gången år 1965 med stöd av bestämmelserna i direktiv 65/65, och läkemedel innehållande dexfenfluramin godkändes år 1985. Enligt uppgifter som lämnats av sökanden godkändes fenfluramin i Förenta staterna på 1970-talet och dexfenfluramin godkändes där år 1996.

15 Dexfenfluramin och fenfluramin har tidigare varit föremål för kommissionens beslut K(96) 3608 slutlig/2 av den 9 december 1996 om godkännande för försäljning av humanläkemedel som innehåller följande ämnen: dexfenfluramin, fenfluramin (nedan kallat beslutet av den 9 december 1996), vilket antogs efter det att ett yttrande hade inhämtats från KFS enligt artikel 12 i direktiv 75/319 (se nedan punkterna 21—26).

16 Sedan ett antal fall av skador på hjärtklaffarna redovisats i Connollystudien (New England Journal of Medecin (NEJM), 1997, vol. 337) och dessa fall i juli 1997 offentliggjorts av Food and Drug Administration (amerikanska livsmedels- och läkemedelsverket) i en publikation kallad Health Advisory on Fenfluramine/Phentermine for Obesity, vilka fall hade rapporterats i Förenta staterna avseende framför allt patienter som tagit fenfluramin i kombination med fentermin, drog sökanden och dess licenstagare tillfälligt omedelbart tillbaka de läkemedel som innehåller fenfluramin eller dexfenfluramin från marknaden i avvaktan på kompletterande studier som skulle kunna bekräfta dessa preparats säkra egenskaper.

17 Mot bakgrund av de rapporterade fallen drogs godkännandet för försäljning i september 1997 tillfälligt in i samtliga medlemsstater och i Förenta staterna.

18 I beslut av den 9 mars 2000, vilket antogs till följd av en omvärdering av dessa preparat med stöd av artikel 15a i direktiv 75/319, förordnade kommissionen om

att godkännandena för försäljning av humanläkemedel som innehåller följande ämnen: "dexfenfluramin", "fenfluramin" (K(2000) 573, nedan kallat det omtvistade beslutet) skulle återkallas. I bilaga I till detta beslut uppräknas de berörda läkemedlen, de företag som saluför dem — det vill säga sökanden, dess dotterbolag eller dess licenstagare — och de berörda medlemsstaterna.

19 Sökandena har i svar på en skriftlig fråga från förstainstansrätten, innan beslutet antogs, uppgivit att giltighetstiden på fem år, som anges i artikel 10.1 i direktiv 65/65, för godkännandena för försäljning av vissa av de läkemedel som sökandena saluförde och som avses i det omtvistade beslutet hade löpt ut innan besluten antogs. Under förhandlingen har sökandena dock klargjort att förfaranden för att förnya nämnda godkännanden pågick vid de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i fråga när det omtvistade beslutet antogs. Förfarandena avbröts till följd av det omtvistade beslutet. Enligt tillämpliga nationella bestämmelser var godkännandena för försäljning sålunda fortfarande giltiga i avvaktan på att beslut skulle fattas med anledning av ansökningarna om förnyelse. Kommissionen har inte bestridit dessa uppgifter.

20 Vid förhandlingen har sökanden emellertid tillagt att de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna under tiden har följt det omtvistade beslutet genom att antingen tillfälligt eller slutgiltigt återkalla godkännandena för försäljning av de läkemedel som är i fråga i förevarande fall.

Kommissionens beslut K(96) 3608 av den 9 december 1996

21 Den 17 maj 1995 hänsköt Förbundsrepubliken Tyskland en fråga till KFS i enlighet med artikel 12 i direktiv 75/319 vari man gav uttryck för sina farhågor avseende den risk som var förenad med vissa centralt verkande hungerdämpande

preparat, bland annat de serotoninpreparat som sökandena saluför samt amfetaminliknande hungerdämpande preparat. De sistnämnda ökar neurotransmissionen på neurotransmittornivå (katekolaminer) och har vanligtvis en stimulerande effekt, medan hungerdämpande serotoninpreparat verkar genom att mer serotonin frigörs och serotoninupptagningen hämmas och har inte någon stimulerande eller euforiserande verkan. Den behöriga tyska myndigheten misstänkte att samtliga dessa läkemedel orsakade primär pulmonal arteriell hypertoni.

22 KFS inledde ett förfarande enligt artikel 13 i direktiv 75/319 för att undersöka dessa två kategorier av hungerdämpande preparat.

23 Dr Le Courtois analyserade de hungerdämpande preparatens nytto-/riskförhållande i en vetenskaplig utvärdering av den 5 februari 1996. Därvid tog han å ena sidan upp risken för "oftast dödlig" primär pulmonal arteriell hypertoni, och grundade sig på rapporten från den internationella studien av primär pulmonal arteriell hypertoni (International Primary Pulmonary Hypertension Study, nedan kallad IPPH) av den 7 mars 1995. Å andra sidan framhöll han följande: "När fetman är så allvarlig att den minskar patientens förväntade livslängd är det nödvändigt med farmakologisk behandling som en del av en helhetsbehandling i vilken diet, psykoterapi och träning ingår. De hungerdämpande preparaten utgör i dag den enda tillgängliga farmakologiska behandlingen, varför de fyller en funktion vid behandling av fetma." Vad särskilt gäller fenfluramin och dexfenfluramin ansåg han att de uppfyllde kriterierna för en långsiktig effekt (ett år) och målsättningen med behandlingen av fetma som är att uppnå en varaktig och ihållande viktminskning. Att dessa preparat inte är beroendeframkallande underlättar användning under längre tid. Dr Le Courtois framhöll emellertid att det fanns en stark koppling mellan primär pulmonal arteriell hypertoni och dessa preparat. Dessutom framhöll han att även om de tycktes vara de mest effektiva preparaten, hade dessa preparats förmåga att minska morbiditet och mortalitet ännu inte fastställts. Sammanfattningsvis förordade Dr Le Courtois en harmonisering av vissa uppgifter i sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper med avseende på läkemedlen i fråga.

24 Den 17 juli 1996 avgav KFS ett slutligt yttrande avseende fenfluramin och dexfenfluramin. KFS rekommenderade att godkännandena för försäljning skulle kvarstå men undergå ett antal ändringar beträffande sammanfattningarna av produkternas viktigare egenskaper med avseende på de läkemedel som innehåller nämnda ämnen.

25 KFS förklarade i sin utvärdering av den 18 juli 1996 avseende samtliga hungerdämpande preparat att enligt slutsatserna från arbetsgruppen för "säkerhetsövervakning", som består av nationella tjänstemän inom området för säkerhetsövervakning, vilka har till uppgift att vara rådgivare åt KFS beträffande frågor om läkemedelssäkerhet, hade rapporten från IPPH-studien av den 7 mars 1995 visat att det fanns ett orsakssamband mellan intag av hungerdämpande preparat och utvecklandet av primär pulmonal arteriell hypertoni. Det framgår av handlingarna i målet att denna studie hade genomförts på sökandens initiativ mellan åren 1992 och 1994 av en grupp oberoende internationella experter inom epidemiologi och lungmedicin i syfte att utvärdera sannolikheten för ett samband mellan uppkomsten av primär pulmonal arteriell hypertoni och exponeringen för ett antal olika faktorer, i synnerhet intag av hungerdämpande preparat. Dessutom framhöll KFS särskilt att fall av primär pulmonal arteriell hypertoni har rapporterats i samband med samtliga centralt verkande hungerdämpande preparat (med undantag av fenbutrazat och propylhexedrin). KFS förklarade att "det rör sig om en klasseffekt". Särskilt vad gäller fenfluramin och dexfenfluramin angav KFS att dessa preparat nyligen hade varit föremål för såväl studier under längre och kortare tid som rapporter och flera artiklar. Deras långsiktiga effekt är enligt KFS fastställd. Denna verkan har dock endast visats såvitt avser viktminskning. Under dessa omständigheter ansåg KFS att de hungerdämpande preparaten hade ett fördelaktigt nytto-/riskförhållande på villkor att sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper ändrades såvitt avser läkemedlen i fråga.

26 Förfarandet ledde till att beslutet av den 9 december 1996 antogs, vilket uttryckligen gjordes med stöd av artiklarna 12 och 14 i direktiv 75/319. I enlighet med KFS yttrande av den 17 juli 1996 ålade kommissionen de berörda

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

"Terape[u]tiska indikationer

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

Notera: I en ny studie, som kontrollerats mot två blindtester över ett år, har visat att antalet patienter som efter ett års behandling svarar på denna var två gånger fler än i den grupp som erhöll dexfenfluramin eller fenfluramin tillsammans med en lågkaloridiet än i den grupp [patienter] som enbart behandlades genom placebopreparat och bantningsdiet. En minskning med 10 procent av den ursprungliga kroppsvikten observerades hos 35 respektive 17 procent av patienterna. Effekten har endast fastställts beträffande viktminskning. Inga signifikanta data avseende inverkan på morbiditet och mortalitet är ännu tillgängliga."

"Dosering och administrationssätt

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

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

Behandlingstidens längd får endast överskrida 3 månader för patienter som, inom 3 månader efter det att behandlingen har inletts, uppvisar en viktminskning på 10 procent eller mer av deras ursprungliga vikt. Om viktminskningen inte håller i sig under behandlingen skall denna avbrytas. Det saknas uppgifter om dessa läkemedels verkan vid en behandlingstid som överskrider ett år."

"Kontraindikationer:

— Pulmonal arteriell hypertoni.

— Nuvarande eller tidigare sjukdomshistoria med kardiovaskulär eller [c]erebrovaskulär sjukdom.

— Nuvarande eller tidigare sjukdomshistoria med psykisk sjukdom inkluderande anorexia nervosa och depression.

— Risk för läkemedelsmissbruk, känd alkoholism.

— Barn under 12 år.

Kombinationsbehandling med andra centralt verkande aptitnedsättande läkemedel är kontraindicerat beroende på den ökade risken för pulmonal arteriell hypertoni med möjlig dödlig utgång."

"Särskilda varningar och försiktighetsregler för användning:

... Fall av allvarlig, ofta dödlig, pulmonal arteriell hypertoni, har rapporterats för patienter som har erhållit aptitnedsättande läkemedel av [denna typ]. En epidemiologisk studie har visat att intag av dexfenfluramin eller fenfluramin utgör en riskfaktor i samband med utvecklandet av pulmonal arteriell hypertoni och intag av aptitnedsättande medel har ett starkt samband med en ökad risk för denna typ av biverkan. Mot bakgrund av denna sällsynta, men allvarliga risk, skall det framhållas att det krävs att indikationer och behandlingstidens längd noggrant iakttas, att en behandlingstid som överskrider 3 månader samt e[tt] BMI på 30 kg/m^2 [eller mer] ökar risken för pulmonal arteriell hypertoni och att uppkomsten av eller en förvärrad ansträngningsrelaterad dyspné utgör grund för misstanke om pulmonal arteriell hypertoni. Under dessa omständigheter skall behandlingen omedelbart avbrytas och patienten undersökas på en specialistklinik."

Slutligen nämns i beslutet av den 9 december 1996 bland biverkningar primär pulmonal arteriell hypertoni, viss effekt på centrala nervsystemet (huvudsakligen depressioner, förvirring, agitation, sömnsvårigheter, svindel och yrsel) och kardiovaskulära effekter (huvudsakligen takykardi och synkope).

Det omtvistade beslutet

27 Den 22 oktober 1997 hänsköts ärendet till KFS i enlighet med artikel 15a i direktiv 75/319 sedan den europeiska läkemedelsmyndigheten underrättats av flera medlemsstater om deras beslut att tillfälligt återkalla godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller fenfluramin och dexfenfluramin (se ovan punkt 17).

28 Rapporterna och den kompletterande rapporten (Picon/Abadie-rapporten och Castot/Costagliola/Fosset-Martinetti/Ropers-rapporten) ingavs i juni 1998 respektive i april 1999. Den 22 april 1999 rekommenderade KFS i sitt första yttrande angående den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller dexfenfluramin och fenfluramin att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel skulle återkallas.

29 Den 11 maj 1999 överklagade sökanden detta yttrande till KFS enligt artikel 13.4 andra meningen i direktiv 75/319. Rapporter ingavs av rapportören (O'Mahony/Slattery-rapporten av den 19 juli 1999 och uppdaterades den 20 augusti 1999) och av medrapportören (Van Bronswijk-rapporten av den 16 juli 1999), vilka båda utsågs i samband med överklagandet.

30 I sitt slutliga yttrande av den 31 augusti 1999 angående läkemedel som innehåller dexfenfluramin eller fenfluramin avslog KFS sökandens överklagande och bibehöll sin rekommendation att återkalla godkännandet för försäljning avseende läkemedlen i fråga med motiveringen att de utgjorde ett ofördelaktigt nytto-/riskförhållande.

31 I såväl de vetenskapliga slutsatserna som bifogats detta yttrande som i den vetenskapliga utvärderingen av dexfenfluramin och fenfluramin av den 31 augusti 1999 framhöll KFS att de två främsta av de undersökta säkerhetsproblemen rörde primär pulmonal arteriell hypertoni och skador på hjärtklaffarna "under normala användningsförhållanden".

32 Vad gäller primär pulmonal arteriell hypertoni grundade sig KFS dels på observationer av de 105 spontant meddelade fallen av primär pulmonal arteriell hypertoni, vilka ingår i rapporterna som ingivits före den 31 december 1998, och

dels på IPPH-studien. KFS hänvisar till rapporten från denna studie av den 7 mars 1995, IPPH-studiens slutrapport som publicerats i New England Journal of Medicine den 29 augusti 1996 (NEJM, vol. 335, nr 9) samt till resultaten rörande de enda derivaten av fenfluramin som rapporterats i den specialiserade debatten (NEJM av den 11 februari 1999, vol. 340, nr 6). Efter att ha "omvärderat [IPPH-]studien mot bakgrund av de argument" som framförts av de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning, kom KFS till slutsatsen att "bevisen som stöder ett orsakssamband mellan intaget av hungerdämpande preparat och uppkomsten av en primär pulmonal arteriell hypertoni fortfarande är giltiga".

33 Vad gäller skador på hjärtklaffarna påpekade KFS att beträffande de fall av skador på hjärtklaffarna som rapporterats inom ramen för spontana meddelanden, hade patienterna i allmänhet behandlats genom en kombination av hungerdämpande preparat under en period på i genomsnitt fem år vid diagnostillfället. De rapporterade fallen visar att skadorna på hjärtklaffarna i allmänhet är allvarliga och ibland kräver ett kirurgiskt ingrepp. Det saknas slutgiltiga uppgifter angående den kliniska utvecklingen (försämring eller tillbakagång) av skador på hjärtklaffarna. Vad gäller de epidemiologiska studierna, särskilt studierna av Jick, Weissman och Khan (NEJM av den 10 september 1998, vol. 339, nr 11), visar dessa bland annat följande: 1) De mest övertygande komparativa studierna går i den riktningen att en kombination av dexfenfluramin och fenfluramin leder till skador på hjärtklaffarna. 2) Det är sannolikt att denna kombination utgör själva orsaken, vilket stöds av att det i vissa studier har föreslagits att effekten är beroende av dosen och behandlingens längd. 3) Ökningen av förekomsten av skador på hjärtklaffarna (som motsvarar antalet patienter som drabbats av den sjukliga förändringen och dess varaktighet) skulle kunna vara liten när behandlingstiden är kort, exempelvis mindre än tre månader. Dessa resultat skulle kunna förklara det ringa antal fall som har rapporterats i Europa. 4) Detta samband föreligger där dexfenfluramin eller fenfluramin ges var för sig. Man känner inte till om en kombination tillsammans med andra hungerdämpande preparat ökar risken. Vissa uppgifter stöder denna hypotes men de är svåra att tolka med hänsyn till den långa behandlingstiden vid kombinationsbehandling. KFS har dragit slutsatsen att "även om ett orsakssamband inte har visats och trots att stora avvikelser i frekvensen av rapporterade skador på hjärtklaffarna som har ett samband med dexfenfluramin och fenfluramin,... indikerar de uppgifter som härrör från spontant lämnade meddelanden och från ett stort antal epidemiologiska studier att det finns en risk för skador på hjärtklaffarna hos patienter som behandlas med dexfenfluramin och fenfluramin".

34 Vad gäller preparatens effekt framhöll KFS följande: 1) Den genomsnittliga effekten av de berörda preparaten är blygsam och överstiger inte en viktminskning med 3—4 kg oberoende av behandlingens längd. I INDEX-studien som pågick i ett år och där dexfenfluramin användes var emellertid andelen patienter som svarade på behandlingen, det vill säga patienter som förlorade minst 10 procent av sin ursprungliga vikt, dubbelt så stor som i den grupp som erhöll placebopreparat. 2) En ihållande viktminskning under lång tid har visats vid användning av dexfenfluramin eller fenfluramin under en ettårsbehandling. 3) Viktminskningen ger inte ändrad fettfördelning, vilket utgör en erkänd riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdomar. 4) Inverkan på ämnesomsättningsrisker var inte större än den som hänför sig till en viktminskning som inte enbart är kopplad till dexfenfluramin eller fenfluramin. 5) Viktökning har observerats så snart behandlingen har avslutats. KFS kom till följande slutsats:

"Målet med behandling av fetma är att uppnå en kliniskt hållbar och relevant viktminskning, vilket minskar riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar och andra kända riskfaktorer samt den morbiditet och mortalitet som är en följd därav. Ett sådant mål kan endast uppnås genom en långsiktig behandling. Denna bedömning, som grundas på de samlade vetenskapliga kunskaper som har erhållits under de senaste åren, kommer till uttryck i de gällande medicinska rekommendationerna. Den begränsade terapeutiska effekten av dexfenfluramin och fenfluramin skall därför bedömas mot bakgrund av deras säkerhetsprofiler."

35 Efter en avvägning mellan dels denna "begränsade" terapeutiska effekt och dels "den väl kända risken för primär pulmonal arteriell hypertoni, vilken till fullo beaktats i beslut... av den 9 december 1996" samt det förhållandet att "de farmakoepidemiologiska uppgifterna och de observationer som gjorts mot bakgrund av spontana meddelanden utgör bevis för ett samband mellan dexfenfluramin eller fenfluramin och uppkomsten av skador på hjärtklaffarna, vilka i huvudsak består i aortaklaffsskador", ansåg KFS att nytto-/riskförhållandet för dessa preparat var skadligt och rekommenderade att godkännandena för försäljning av samtliga läkemedel som innehåller dessa preparat skulle återkallas.

36 Den 9 mars 2000 antog kommissionen det omtvistade beslutet. I artikel 1 i beslutsdelen i detta beslut anmodade kommissionen medlemsstaterna att återkalla "de nationella godkännandena för försäljning som anges i artikel 3.1 i direktiv 65/65 avseende de läkemedel [som innehåller dexfenfluramin och fenfluramin] som uppräknas i bilaga I" till detta beslut. I artikel 2 i detta beslut motiverade kommissionen denna återkallelse genom att hänvisa till de vetenskapliga sammanfattningar som bifogats KFS slutliga yttrande av den 31 augusti 1999 angående dessa preparat (bilaga II). I artikel 3 i detta beslut förelade kommissionen de berörda medlemsstaterna att följa beslutet inom 30 dagar från delgivningen av detta.

Förfarandet och parternas yrkanden

37 Sökanden har genom ansökan som inkom till förstainstansrättens kansli den 31 maj 2000 väckt förevarande talan.

38 Genom beslut av den 14 mars 2002 hänsköt förstainstansrätten målet till andra avdelningen i utökad sammansättning enligt artikel 51.1 i förstainstansrättens rättegångsregler.

39 Ordföranden på andra avdelningen i utökad sammansättning beslutade den 25 april 2002, efter att ha hört samtliga parter, att ovannämnda mål och de förenade målen T-74/00, T-76/00, T-83/00—T-85/00, T-132/00, T-137/00 och T-141/00 skulle förenas vad gäller det muntliga förfarandet.

40 Efter det att referenten hade avgett sin rapport beslutade förstainstansrätten (andra avdelningen i utökad sammansättning) att inleda det muntliga förfarandet. Som en åtgärd för processledning anmodades parterna att inkomma med vissa handlingar och att besvara vissa skriftliga frågor från förstainstansrätten. Parterna efterkom begäran.

41 Parterna utvecklade sin talan och svarade på förstainstansrättens frågor vid förhandlingen som hölls den 7 och den 8 maj 2002. Under förhandlingen hördes även de sakkunniga som biträdde parterna, bland annat på begäran av parterna.

42 Sökanden har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogiltigförklara det omtvistade beslutet,

— förplikta svaranden att ersätta rättegångskostnaderna.

43 Svaranden har yrkat att förstainstansrätten skall

— ogilla talan,

— förplikta sökanden att ersätta rättegångskostnaderna.

Rättslig bedömning

44 Sökanden har för det första åberopat att artikel 11 i direktiv 65/65 har åsidosatts, för det andra att KFS yttrande innehåller ett formellt fel, för det tredje att kommissionen har gjort en uppenbart oriktig bedömning och åsidosatt principen om god förvaltning, för det fjärde att proportionalitetsprincipen har åsidosatts och för det femte att det omtvistade beslutet är bristfälligt motiverat.

45 Det skall inledningsvis erinras om att enligt fast rättspraxis utgör en bristande behörighet för den institution som har antagit den ifrågasatta rättsakten en ogiltighetsgrund som gemenskapsdomstolen enligt tvingande rätt på eget initiativ skall pröva trots att ingen av parterna har begärt en sådan prövning (se, för ett liknande resonemang, domstolens dom av den 10 maj 1960 i mål 19/58, Tyskland mot Höga myndigheten, REG 1960, s. 469, s. 488, och av den 13 juli 2000 i mål C-210/98 P, Salzgitter mot kommissionen, REG 2000, s. I-5843, punkt 56).

46 I det förevarande fallet skall förstainstansrätten således ex officio pröva kommissionens behörighet att anta det omtvistade beslutet.

47 Mot bakgrund av sin dom av den 26 november 2002 i de förenade målen T-74/00, T-76/00, T-83/00—T-85/00, T-132/00, T-137/00 och T-141/00, Artegodan m.fl. mot kommissionen (REG 2002, s. II-4945) anser förstainstansrätten att det är nödvändigt att först göra vissa allmänna preciseringar angående tillämpningen av kriterierna för att återkalla godkännanden för försäljning av läkemedel enligt artikel 11 i direktiv 65/65 mot bakgrund av de grunder som sökanden har åberopat till stöd för att det omtvistade beslutet är ogrundat.

Allmänna synpunkter på de kriterier för att återkalla godkännanden för försäljning av läkemedel som har tillämpats i förevarande fall

48 Sökanden har för det första ifrågasatt den avvägning av nyttan och riskerna med de berörda preparaten som gjorts vid tillämpningen av kriterierna för att återkalla godkännanden för försäljning i artikel 11 i direktiv 65/65 i förevarande fall.

49 Härvid räcker det att erinra om att den grad av skadlighet som den behöriga myndigheten kan anse vara acceptabel vid utvärderingen av ett läkemedel konkret beror på den nytta som läkemedlet förväntas göra, vilket innebär att de villkor beträffande ett läkemedels effekt respektive säkerhet som anges i artikel 11 i direktiv 65/65 endast kan prövas i förhållande till varandra (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkt 178).

50 Vad gäller sökandens övriga anmärkningar avser de särskilt bedömningen av risken för primär pulmonal arteriell hypertoni, som gjorts med tillämpning av säkerhetskriteriet — vilket redan hade beaktats i beslutet av den 9 december 1996 (se ovan punkterna 22—26) — och den nya risken för skador på hjärtklaffarna som påstås ha ett samband med intag av de berörda preparaten. Sökanden har särskilt ifrågasatt den osammanhängande och otillräckliga motiveringen i KFS slutliga yttrande av den 31 augusti 1999 med hänsyn till de vetenskapliga studier som denna kommitté har beaktat. Dessa studier innehåller enligt sökanden inte något bevis för att det skulle föreligga ett orsakssamband mellan intaget av de berörda preparaten och uppkomsten av ovannämnda sjukdomstillstånd. Dessutom anser sökanden att vissa av dessa studier inte i tillräcklig mån uppfyller vetenskapliga krav. Vidare har sökanden gjort gällande att kommissionen genom att stödja sig på detta yttrande i det omtvistade beslutet har gjort en uppenbart oriktig bedömning och åsidosatt principen om god förvaltning. Dessutom har kommissionen, genom att återkalla godkännandena för försäljning av de berörda läkemedlen, åsidosatt proportionalitetsprincipen dels på grund av att dessa läkemedel är effektiva och oskadliga, dels på grund av att sökanden självmant återkallade dessa läkemedel från marknaden i avvaktan på resultaten av de kompletterande undersökningar som sökanden skulle

genomföra för att bekräfta att dessa läkemedel är säkra. Slutligen är det omtvistade beslutet otillräckligt motiverat eftersom kommissionen enligt sökanden har underlåtit att motivera antagandet av ett beslut som i väsentlig mån skiljer sig från beslutet av den 9 december 1996.

51 Vad gäller de i ovanstående punkt angivna anmärkningarna vill förstainstansrätten redan här framhålla att det klart framgår av KFS vetenskapliga sammanfattningar, som utgör stöd för motiveringen i det omtvistade beslutet (se ovan punkterna 31—36), samt av bakgrunden till tvisten att grunden för detta beslut består i nya vetenskapliga uppgifter som har tydliggjort att det finns en risk för skador på hjärtklaffarna som påstås ha ett samband med de berörda preparaten. Såsom kommissionen uttryckligen i sina inlagor och vid förhandlingen har bekräftat, var det beaktandet av denna nya risk i förhållande till de uppgifter som fanns tillgängliga vid utvärderingen av dessa preparat år 1996 som föranledde KFS att, i sitt yttrande av den 31 augusti 1999, och kommissionen, i det omtvistade beslutet, frångå den positiva bedömning av nytto-/riskförhållandet för de berörda preparaten som lämnats år 1996. Mot denna bakgrund skall det nämligen noteras att den precisering som avser de berörda preparatens "begränsade" effekt som lämnats i KFS vetenskapliga sammanfattningar, vilka bilagts det omtvistade beslutet, inte innehåller någon annan bedömning av dessa läkemedels effekt än den som gjorts år 1996 på grundval av samma vetenskapliga studier avseende denna effekt.

52 I detta hänseende ankommer det i förekommande fall på de behöriga nationella myndigheterna att göra en ny utvärdering av nytto-/riskförhållandet för de berörda preparaten efter att ha företagit en bedömning av särskilt de risker, såsom skador på hjärtklaffarna, som är förbundna med dessa preparat och med beaktande av de senaste vetenskapliga uppgifter som är tillgängliga när denna bedömning görs. Det skall härvid erinras om att för det fall de behöriga myndigheterna skall bedöma nya uppgifter — i förhållande till den senaste utvärderingen av de berörda läkemedlen som gjorts i samband med antagandet av beslutet av den 9 december 1996 — vilka, utan att undanröja den vetenskapliga osäkerheten, rimligen ger anledning att betvivla att dessa läkemedel är oskadliga och/eller effektiva och vilka leder till en oförmånlig bedömning av deras nytto-/riskförhållande, är dessa myndigheter i enlighet med artikel 11 i direktiv

65/65, vilken skall tolkas mot bakgrund av försiktighetsprincipen som är en allmän gemenskapsrättslig princip, skyldiga att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla godkännandena för försäljning av dessa läkemedel (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, särskilt punkterna 172, 184, 192 och 194).

Huruvida kommissionen var behörig att anta det omtvistade beslutet

53 Det skall undersökas om de nationella godkännandena för försäljning av de berörda läkemedlen i förevarande fall — till följd av att dessa godkännanden har ändrats genom beslutet av den 9 december 1996, som grundades på artikel 12 i direktiv 75/319 (se ovan punkt 26) — omfattas av tillämpningsområdet för artikel 15a.1 i detta direktiv, vilken utgör grunden för det omtvistade beslutet. Denna fråga uppkommer till följd av samma omständigheter som beträffande kommissionens behörighet att anta de omtvistade besluten i de förenade målen T-74/00, T-76/00, T-83/00—T-85/00, T-132/00, T-137/00 och T-141/00, Artegodan m.fl. mot kommissionen, vilka förenats med förevarande mål vad gäller det muntliga förfarandet. Kommissionen har nämligen i beslutet av den 9 december 1996, genom att föreskriva en väsentlig ändring av de kliniska uppgifterna i sammanfattningen av produktens egenskaper i de berörda godkännandena för försäljning av hungerdämpande serotoninpreparat, genomfört en harmonisering av dessa godkännanden eftersom den sammanfattning av en produkts egenskaper, som görs i samband med att ett läkemedel godkänns för försäljning, utgör en väsentlig del av detta godkännande. På samma sätt var de nationella godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller amfetaminliknande hungerdämpande preparat, vilka prövades i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, föremål för harmonisering genom kommissionens beslut K(96) 3608 slutligt/1 av den 9 december 1996, vilket grundades på artikel 12 i direktiv 75/319, innan de blev föremål för de i dessa mål omtvistade besluten, vilka antogs av kommissionen på grundval av artikel 15a.1 i detta direktiv.

54 Vid förhandlingen har kommissionen i detta avseende beretts tillfälle att utveckla sina argument angående den myndighet som är behörig att återkalla godkännandena för försäljning av de berörda läkemedlen. Dessutom har parterna i de nio mål som förenats vad gäller det muntliga förfarandet i förväg skriftligen av

förstainstansrätten anmodats att vid förhandlingen ange sina ståndpunkter angående följderna av att de omtvistade besluten i förekommande fall eventuellt skulle kunna komma att ogiltigförklaras på grund av kommissionens bristande behörighet.

55 Sökanden har vid förhandlingen endast uppgivit att, för det fall det omtvistade beslutet skulle ogiltigförklaras på denna grund, försäljningen av de berörda läkemedlen inte automatiskt skulle återupptas. För det fall förstainstansrätten ogiltigförklarade det omtvistade beslutet skulle ett återupptagande av försäljningen vara avhängigt av resultatet av den studie som sökanden avser att genomföra för att visa att dessa läkemedel är effektiva och säkra.

56 Kommissionen anser däremot att artikel 15a.1 i direktiv 75/319, vilken uttryckligen avser godkännanden som meddelats i enlighet med bestämmelserna i kapitel III, även omfattar harmoniserade godkännanden för försäljning enligt artikel 12 i nämnda direktiv.

57 Detta argument kan av samma skäl, till vilka det hänvisas, som ledde förstainstansrätten till att konstatera att kommissionen inte var behörig att anta de omtvistade besluten i domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, inte godtas eftersom, såsom förstainstansrätten redan har framhållit, de frågor angående rättsliga och faktiska omständigheter som uppkommit i detta avseende är identiska (se ovan punkt 53).

58 I förevarande fall räcker det att konstatera, för det första, att bortsett från beslutet av den 9 december 1996 hörde hanteringen av de rent nationella godkännandena för försäljning av de ifrågavarande läkemedlen enligt systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 till ett område som i princip utgör en exklusiv restkompetens för de berörda medlemsstaterna (domen i de förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkterna 114—116).

59 Vidare skall det erinras om att det i sig framgår av ordalydelsen i artikel 12 i detta direktiv att det genom denna artikel, inom området för medlemsstaternas behörighet, införs ett förfarande som är rent rådgivande och av fakultativ art och som inte heller kan inledas endast av den berörda medlemsstaten utan även av kommissionen eller den sökande eller innehavaren av ett godkännande för försäljning. Denna artikel, som inte ingår bland de bestämmelser som särskilt rör förfarandet för ömsesidigt erkännande, kan inte, inom den ordning som har inrättats genom kapitel III i direktiv 75/319, tolkas mot bakgrund av det särskilda ändamål som eftersträvas med detta förfarande, vilket i slutändan avser att anta ett beslut som är gemensamt för de berörda medlemsstaterna och som, i förekommande fall, antas genom ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå i enlighet med artikel 10 i samma direktiv om medlemsstaterna inte lyckas nå en överenskommelse inom den föreskrivna fristen (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkterna 132 och 133).

60 Med hänsyn till systematiken i kapitel III i direktiv 75/319 skall nämligen artikel 12 i detta direktiv tillämpas på det återstående området för medlemsstaternas exklusiva behörighet eller när referensmedlemsstaten meddelar det ursprungliga godkännandet för försäljning av ett läkemedel. I detta sammanhang kan inte medlemsstaterna, som har en valfri möjlighet att rådfråga KFS, implicit fråntas sin behörighet om de använder sig av denna möjlighet eller om kommissionen eller den sökande eller innehavaren av ett godkännande för försäljning hänskjuter en fråga till KFS enligt artikel 12. Inom området för ömsesidigt erkännande skulle ett sådant fråntagande av behörighet, för det fall en referensmedlemsstat rådfrågar KFS i enlighet med artikel 12, för övrigt leda till att de föregående etapperna av det ömsesidiga erkännandet och samrådet mellan de berörda medlemsstaterna i syfte att nå en sådan överenskommelse — på grundval av samtliga handlingar och uppgifter som avses i artikel 4 i direktiv 65/65 — vilket förfarande uttryckligen anges i artiklarna 9.4 och 10.2 i direktiv 75/319, hoppas över till förmån för en omedelbar tillämpning av ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå. Inom området för medlemsstaternas exklusiva behörighet skulle ett sådant fråntagande av behörighet också leda till en omedelbar tillämpning av skiljedomsförfarandet beträffande läkemedel som aldrig har varit föremål för en föregående gemensam prövning av de berörda

medlemsstaterna, vilken prövning är jämförbar med den som sker i ett förfarande för ömsesidigt erkännande (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkterna 129, 130 och 142).

61 Principen i artikel 5 första stycket EG, enligt vilken gemenskapen skall handla inom ramen för de befogenheter som den har tilldelats, utgör i detta sammanhang, i avsaknad av uttryckliga bestämmelser, hinder för att artikel 12 i direktiv 75/319 tolkas på så sätt att den implicit ger kommissionen behörighet att anta ett tvingande beslut i enlighet med det förfarande som föreskrivs i artikel 14 i detta direktiv (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkterna 136—147).

62 För det andra skall det erinras om att principen om kompetensfördelningen i gemenskapen utgör hinder för att artikel 15a.1 i direktiv 75/319 tolkas på så sätt att, i avsaknad av uttryckliga bestämmelser i vilka en sådan kompetensöverföring föreskrivs, en fakultativ harmonisering av vissa godkännanden för försäljning enligt ett icke bindande yttrande av KFS som har meddelats med stöd av artikel 12 i detta direktiv leder till att de berörda medlemsstaterna fråntas sin behörighet avseende senare beslut om ändringar och tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av dessa godkännanden. Uppfattningen att en sådan harmonisering — som består i att ett skiljedomsförfarande på gemenskapsnivå inrättas — framgår i förevarande fall varken av bestämmelserna i kapitel III i ovannämnda direktiv eller av det ändamål som eftersträvas (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkterna 149—154).

63 Mot denna bakgrund anser förstainstansrätten att i den harmoniseringsordning som har införts i kapitel III i direktiv 75/319, vilken grundas på principen om ömsesidigt erkännande och innehåller tvingande skiljedomsförfaranden, omfattar begreppet godkännanden för försäljning som meddelats enligt bestämmelserna i kapitel III i den mening som avses i artikel 15a.1 enbart godkännanden som har meddelats genom ömsesidigt erkännande eller skiljedomsförfarande. Detta begrepp kan inte tolkas på så sätt att det även omfattar nationella godkännanden som har harmoniserats till följd av en fakultativ rådfrågning av KFS enligt

artikel 12. Dessa godkännanden fortsätter att omfattas av det område som i princip utgör en exklusiv restkompetens för de berörda medlemsstaterna (domen i de ovannämnda förenade målen Artegodan m.fl. mot kommissionen, punkterna 149 och 155).

64 Härav följer att godkännandena för försäljning av de berörda läkemedlen i förevarande fall inte omfattas av tillämpningsområdet för artikel 15a.1 i direktiv 75/319, trots att de har harmoniserats genom beslutet av den 9 december 1996, vilket saknar rättslig grund men har vunnit laga kraft.

65 Det omtvistade beslutet, som har antagits på grundval av ovannämnda artikel, saknar således rättslig grund.

66 Av det ovan anförda framgår att det omtvistade beslutet skall ogiltigförklaras utan att det är nödvändigt att pröva de övriga grunderna.

Rättegångskostnader

67 Enligt artikel 87.2 i rättegångsreglerna skall tappande part förpliktas att ersätta rättegångskostnaderna, om detta har yrkats. Sökanden har yrkat att svaranden skall förpliktas att ersätta samtliga rättegångskostnader. Eftersom svaranden har tappat målet, skall sökandens yrkande bifallas.

På dessa grunder beslutar

FÖRSTAINSTANSRÄTTEN (andra avdelningen i utökad sammansättning)

följande dom:

1) **Kommissionens beslut av den 9 mars 2000 (K(2000) 573) ogiltigförklaras.**

2) **Kommissionen skall ersätta samtliga rättegångskostnader.**

Moura Ramos Tiili

Pirrung Mengozzi Meij

Avkunnad vid offentligt sammanträde i Luxemburg den 28 januari 2003.

H. Jung R.M. Moura Ramos

Justitiesekreterare Ordförande