



## Samling af Afgørelser

RETTENS DOM (Sjette Afdeling)

19. december 2019\*

»Humanmedicinske lægemidler – ansøgning om markedsføringstilladelse til lægemidlet Fanaptum – iloperidon – Kommissionens afslag – forordning (EU) nr. 726/2004 – videnskabelig evaluering af et lægemiddels risici og fordele – begrundelsespligt – åbenbart urigtigt skøn – proportionalitet – ligebehandling«

I sag T-211/18,

**Vanda Pharmaceuticals Ltd**, London (Det Forenede Kongerige), ved advokats M. Meulenbelt, B. Natens, A.-S. Melin og C. Muttin,

sagsøger,

mod

**Europa-Kommissionen** ved K. Herrmann og P.-J. Loewenthal, som befuldmægtigede,

sagsøgte,

angående et søgsmål anlagt i henhold til artikel 263 TEUF med påstand om annullation af dels Kommissionens gennemførelsesafgørelse C(2018) 252 final af 15. januar 2018 om afslag på ansøgning om tilladelse i henhold til Europa Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (EUT 2004, L 136, s. 1) til markedsføring af det humanmedicinske lægemiddel Fanaptum – iloperidon, dels af udtalelsen og evalueringsrapporten fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs udvalg for humanmedicinske lægemidler (EMA) af 9. november 2017,

har

DOMSTOLEN (Sjette Afdeling),

sammensat af D. Spielmann (refererende dommer), som fungerende formand, og dommerne Z. Csehi og O. Spineanu-Matei,

justitssekretær: fuldmægtig P. Cullen,

på grundlag af den skriftlige forhandling og efter retsmødet den 8. juli 2019,

afsagt følgende

\* Processprog: engelsk.

## Dom

### Sagens baggrund

- 1 Sagsøgeren, Vanda Pharmaceuticals Ltd er i De Forenede Stater indehaver af en markedsføringstilladelse til lægemidlet Fanaptum, der indeholder aktivstoffet iloperidon (herefter »iloperidon«).
- 2 Lægemidlet Fanaptum, der er indikeret til behandling af symptomer på skizofreni hos voksne, har en profil, der svarer til et antipsykotisk såkaldt »anden generations«-lægemiddel. Det markedsføres i De Forenede Stater siden 2010 og i Israel og Mexico siden 2012.
- 3 Den 4. december 2015 indgav sagsøgeren en ansøgning om markedsføringstilladelse til lægemidlet Fanaptum i henhold til artikel 4 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (EUT 2004, L 136, s. 1), som ændret, til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).
- 4 Denne ansøgning, der var indgivet i medfør af artikel 3, stk. 2, litra a), i forordning nr. 726/2004, var støttet på sagsakter sammensat af administrative oplysninger, udtømmende kvalitative data, kliniske og ikke-kliniske data baseret på sagsøgerens egne forsøg og undersøgelser og bibliografiske henvisninger som erstatning og til støtte for visse forsøg eller undersøgelser.
- 5 Den 5. maj 2017 nedsatte EMA en rådgivende videnskabelig gruppe til behandling af spørgsmål opstået i Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (herefter »CHMP«). Sagsøgeren udsendte i denne forbindelse en orienterende note og gav en præsentation.
- 6 Den 17. maj 2017 afgav sagsøgeren mundtlig forklaring for CHMP. Sagsøgeren besvarede de udestående spørgsmål i en præsentation.
- 7 Den 20. juli 2017 afgav CHMP en negativ udtalelse og vedtog en evalueringsrapport, der anbefalede et afslag på markedsføringstilladelse til lægemidlet Fanaptum.
- 8 Den 27. juli 2017 anmodede sagsøgeren EMA om en fornyet gennemgang af CHMP's negative udtalelse af 20. juli 2017. Den 26. september 2017 fremlagde sagsøgeren detaljerede begrundelser til støtte for denne anmodning om fornyet gennemgang.
- 9 Den 30. oktober 2017 blev der nedsat en anden rådgivende videnskabelig gruppe til behandling af spørgsmål opstået i CHMP under den fornyede gennemgang af iloperidon. Sagsøgeren gav i denne forbindelse en præsentation.
- 10 Den 5. november 2017 blev den sidste fælles evalueringsrapport udsendt til alle CHMP's medlemmer. Den 6. november 2017 modtog sagsøgeren den »fælles evalueringsrapport foretaget af ordførerne om de begrundelser, der er påberåbt til støtte for den fornyede gennemgang«, som var dateret den 11. oktober 2017.
- 11 Den 6. november 2017 modtog sagsøgeren referatet af den rådgivende videnskabelige gruppes møde i oktober 2017. Samme dag fremsatte sagsøgeren sine bemærkninger til dette referat.
- 12 Den 7. november 2017 afgav sagsøgeren mundtlig forklaring for CHMP.
- 13 I dette møde vurderede CHMP og sagsøgeren den fornyede gennemgangs detaljerede begrundelse. Sagsøgeren forklarede sin anmodning om fornyet gennemgang i en præsentation.

- 14 Den 9. november 2017 blev et dokument med overskriften »Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslaget«, som indeholdt EMA's udtalelse formuleret af CHMP (herefter »CHMP's udtalelse«) og CHMP's videnskabelige evalueringsrapport (herefter »CHMP's evalueringsrapport«) fremsendt til sagsøgeren.
- 15 Den 15. januar 2018 vedtog Europa-Kommissionen gennemførelsesafgørelse C(2018) 252 final om afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til forordning nr. 726/2004 til »Fanaptum – iloperidone«, et humanmedicinsk lægemiddel (herefter »gennemførelsesafgørelsen«), som blev meddelt sagsøgeren den 16. januar 2018.
- 16 I bilag I til gennemførelsesafgørelsen med overskriften »EMA's videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslaget«, som svarer til CHMP's udtalelse, anføres navnlig følgende:

»Når man tager alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og tilfældene af hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring) i betragtning, har iloperidon et væsentligt og eksponeringsafhængigt arytmogent potentiale. Det vurderes ikke, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger i tilstrækkelig grad imødegår den risiko, der er identificeret i den konkrete sag. Sikkerheden ved iloperidon er derfor ikke i tilstrækkelig grad dokumenteret.

Desuden har iloperidon en moderat effektive virkning. Lægemidlet har desuden vist sig at have en forsinket indvirkning, hvilket er en stor bekymring i behandlingen af en alvorligt forværret skizofreni. Under hensyntagen til iloperidons generelle sikkerhed og effektivitetsprofil er det derfor umuligt at fastlægge den patientgruppe, for hvilken fordelene ved behandlingen vil opveje [...] de store sikkerhedsproblemer.

Henset til ovenstående betragtninger anses forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon for at være ugunstigt.«

### **Retsforhandlinger og parternes påstande**

- 17 Ved stævning indleveret til Rettens Justitskontor den 26. marts 2018 har sagsøgeren anlagt nærværende søgsmål.
- 18 Ved processkrift indleveret til Rettens Justitskontor den 4. maj 2018 har sagsøgeren fremsat en begrundet anmodning i overensstemmelse med artikel 66 i Rettens procesreglement med henblik på, at visse oplysninger i bilaget til stævningen ikke nævnes i de dokumenter vedrørende nærværende sag, som offentligheden har adgang til. Under hensyn til de af sagsøgeren fremlagte præciseringer er det blevet besluttet at imødekomme denne anmodning.
- 19 Ved stævning indleveret til Rettens Justitskontor den 13. juli 2018 har Kommissionen indgivet svarskrift.
- 20 Den 18. september 2018 er replikken blevet indleveret til Rettens Justitskontor.
- 21 Den 30. oktober 2018 har Kommissionen indleveret en duplik til Rettens Justitskontor, hvorefter retsforhandlingernes skriftlige del er blevet afsluttet.
- 22 Ved stævning indleveret til Rettens Justitskontor den 27. november 2018 har sagsøgeren fremlagt anmodning om afholdelse af retsmøde på grundlag af procesreglementets artikel 106, stk. 2.

- 23 Efter forslag fra den refererende dommer har Retten (Sjette Afdeling) besluttet at indlede retsforhandlingernes mundtlige del og har som led i foranstaltninger med henblik på sagens tilrettelæggelse i henhold til procesreglementets artikel 89 opfordret parterne til at besvare et skriftligt spørgsmål. Parterne har imødekommet disse foranstaltninger inden for den fastsatte frist.
- 24 Parterne har afgivet indlæg og besvaret Rettens mundtlige spørgsmål i retsmødet den 8. juli 2019.
- 25 Sagsøgeren har nedlagt følgende påstande:
- Sagen antages til realitetsbehandling.
  - Gennemførelsesafgørelsen og CHMP's udtalelse af 9. november 2017 annulleres.
  - Subsidiært annulleres gennemførelsesafgørelsen.
  - Kommissionen tilpligtes at betale sagsomkostningerne.
- 26 Kommissionen har nedlagt følgende påstande:
- Delvis afvisning og under alle omstændigheder frifindelse.
  - Sagsøgeren tilpligtes at betale sagsomkostningerne.

## **Retlige bemærkninger**

### *Formaliteten*

- 27 Kommissionen har gjort gældende, at det foreliggende annulationsøgsmål ikke kan antages til realitetsbehandling, for så vidt som det er rettet mod udtalelsen og CHMP's evalueringsrapport. Kommissionen har anført, at selv om disse to retsakter i henhold til fast retspraksis er en integrerende del af gennemførelsesafgørelsen, forholder det sig ikke desto mindre således, at de udgør forberedende foranstaltninger til denne afgørelse. I sin duplik har Kommissionen præciseret, at selv om sagsøgeren i replikken synes at hævde aldrig at have haft til hensigt at påstå uafhængig annulation af CHMP's udtalelse og evalueringsrapport, fremgår en sådan hensigt ikke klart af konklusionerne i stævningen.
- 28 Sagsøgeren har anført, at Kommissionen ikke har bestridt formaliteten vedrørende den nærværende sag, for så vidt som den er rettet mod gennemførelsesafgørelsen. Sagsøgeren er desuden af den opfattelse, i modsætning til hvad Kommissionen har hævdet, har sagsøgeren ikke anført, at CHMP's udtalelse og evalueringsrapport skal »være genstand for et særskilt og uafhængigt annulationsøgsmål«. Eftersom CHMP's udtalelse og evalueringsrapport ifølge retspraksis udgør en integrerende del af gennemførelsesafgørelsen, vil den anfægtede retsakt bestå af disse tre retsakter.
- 29 I medfør af fast retspraksis kan retsakter kun anfægtes i medfør af artikel 263 TEUF, hvis det drejer sig om foranstaltninger, som endeligt fastlægger denne institutions standpunkt ved afslutningen af denne procedure, modsat bl.a. »foreløbige foranstaltninger, der har til formål at forberede den endelige beslutning« (dom af 11.11.1981, IBM mod Kommissionen, 60/81, EU:C:1981:264, præmis 10; jf. desuden dom af 26.1.2010, Internationaler Hilfsfonds mod Kommissionen, C-362/08 P, EU:C:2010:40, præmis 52 og den deri nævnte retspraksis, og af 15.3.2017, Stichting Woonpunt m.fl. mod Kommissionen, C-415/15 P, EU:C:2017:216, præmis 44 og den deri nævnte retspraksis).

- 30 Det fremgår desuden af retspraksis, at den endelige videnskabelige udtalelse – i det foreliggende tilfælde CHMP's udtalelse – er en midlertidig foranstaltning, der har til formål at forberede den afgørelse, der udtaler sig om denne anmodning. Det drejer sig om en forberedende retsakt, der ikke endeligt fastlægger Kommissionens stilling, og som derfor ikke er en anfægtelig retsakt som omhandlet i den retspraksis, der er nævnt i præmis 29 (jf. i denne retning dom af 18.12.2003, Olivieri mod Kommissionen, T-326/99, EU:T:2003:351, præmis 53).
- 31 Disse betragtninger finder tilsvarende anvendelse på CHMP's vurdering, der i sig selv er en del af CHMP's udtalelse. En udtalelse eller en evalueringsrapport fra CHMP kan ikke anses for at være en endelig retsakt, eftersom den ikke har andet formål end at udarbejde et udkast til Kommissionens afgørelse i henhold til artikel 10, stk. 1, i forordning nr. 726/2004 og Kommissionens endelige afgørelse, der skal vedtages på grundlag af artikel 10, stk. 2, i forordning nr. 726/2004.
- 32 Det følger desuden af retspraksis, at indholdet af udtalelsen, for så vidt som en afgørelse blot bekræfter EMA's udtalelse, desuden ligesom indholdet af evalueringsrapporten, som den er baseret på, er en integrerende del af afgørelsens begrundelse hvad bl.a. angår det omhandlede lægemiddels videnskabelige evaluering (dom af 11.6.2015, Laboratoires CTRS mod Kommissionen, T-452/14, endnu ikke trykt i Sml., EU:T:2015:373, præmis 60; jf. desuden dom af 18.12.2003, Olivieri mod Kommissionen og EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, præmis 55).
- 33 Hverken CHMP's udtalelse eller dens evalueringsrapport, som kan henføres til gennemførelsesafgørelsen, kan være genstand for et adskilt og uafhængigt annullationssøgsmål. Påstandene om annullation af CHMP's udtalelse og rapport er således uden selvstændigt indhold og overlapper i realiteten påstanden om annullation af gennemførelsesafgørelsen.
- 34 Derfor og selv om sagsøgeren i retsmødet har anført, at selskabet med det foreliggende søgsmål ikke ønsker at nedlægge »særskilt« påstand om annullation af CHMP's udtalelse og evalueringsrapport, kan annullationssøgsmålet ikke antages til realitetsbehandling, for så vidt som det er rettet imod CHMP's udtalelse og evalueringsrapport. Det foreliggende søgsmål kan derimod antages til realitetsbehandling, for så vidt som det er rettet mod gennemførelsesafgørelsen (herefter »den anfægtede afgørelse«).
- 35 På denne baggrund skal der tages hensyn til CHMP's udtalelse og evalueringsrapport ved vurderingen af den anfægtede afgørelsens begrundelse og af spørgsmålet, om den er velbegrundet. For så vidt som denne afgørelse ganske enkelt bekræfter EMA's udtalelse, er indholdet af denne udtalelse, i øvrigt ligesom indholdet af evalueringsrapporten, som den er baseret på, en integrerende del af afgørelsens begrundelse bl.a. hvad angår det omhandlede lægemiddels videnskabelige evaluering.
- 36 Hvad angår den nøjagtige udgave af evalueringsrapporten, der skal tages hensyn til, som er bestridt mellem parterne, drejer det sig om CHMP's rapport af 9. november 2017.
- 37 Eftersom det, således som det er nævnt i 23. betragtning til forordning nr. 726/2004, forholder sig således, at »[e]neansvaret for udformning af agenturets udtalelser om alle spørgsmål, der vedrører lægemidler til human brug, [...] overdrages til et udvalg for humanmedicinske lægemidler« og ikke til de forskellige medlemmer af dette udvalg, kan der i princippet ikke tages hensyn til »den fælles evalueringsrapport udarbejdet af medordførerne om de grunde, der er påberåbt med henblik på de fornyede prøvelsesprocedurer« af 11. oktober 2017, der, som sagsøgeren har gjort gældende, var blevet fordelt til alle medlemmerne af CHMP den 5. november 2017 som »den seneste evalueringsrapport«.
- 38 Som Kommissionen med rette har anført, er denne rapport et dokument, der omhandler medordførernes synspunkter, og som er blevet udarbejdet med henblik på at lette de videnskabelige drøftelser med sagsøgeren og i det kollegiale organ CHMP. Dette dokument afspejler under ingen omstændigheder CHMP's endelige udtalelser, for så vidt som udvalget udtrykker sig ved udtalelsen eller de videnskabelige anbefalinger vedtaget ved konsensus eller med absolut flertal af dets medlemmer.



- 39 Selv om de midlertidige evalueringsrapporter, der er udarbejdet inden for rammerne af evalueringsproceduren, herunder de dokumenter, der er udarbejdet af medordførerne såsom i den foreliggende sag »den fælles evalueringsrapport« af 11. oktober 2017, der er udarbejdet inden for rammerne af prøvelsesproceduren, skal adskilles fra CHMP's endelige evalueringsrapport, kan det ikke uden videre udelukkes, at disse midlertidige dokumenter kan oplyse Retten om visse aspekter. Disse dokumenter kan særligt tages i betragtning med henblik på at afgøre, om CHMP's endelige videnskabelige konklusioner inden for rammerne af proceduren for behandling af en ansøgning om markedsføringstilladelse som omhandlet i den foreliggende sag ikke er behæftet med en begrundelsesmangel eller åbenbart urigtige skøn.

### *Realiteten*

- 40 Til støtte for søgsmålet har sagsøgeren fremsat fem anbringender. Med det første anbringende har sagsøgeren gjort gældende, at vurderingen af den arytmogene risiko, som iloperidon er forbundet med, er behæftet med en begrundelsesmangel og beror på et åbenbart urigtigt skøn og en tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet. Med det andet anbringende har sagsøgeren anført, at de risikominimerende foranstaltninger, der er foreslået for iloperidon, er behæftet med en begrundelsesmangel og beror på et åbenbart urigtigt skøn og tilsidesætter proportionalitetsprincippet, som fastsat i artikel 5, stk. 1 og 4, TEU, og ligebehandlingsprincippet. Med det tredje anbringende har sagsøgeren gjort gældende, at konsekvensvurderingen af den forsinkede indtræden af iloperidon er behæftet med en begrundelsesmangel og tilsidesætter proportionalitetsprincippet. Med det fjerde anbringende har sagsøgeren anført, at forpligtelsen til at identificere den patientgruppe, for hvilken iloperidon giver bedre resultater end andre produkter, tilsidesætter princippet om kompetencetildeling og proportionalitetsprincippet (som fastsat i artikel 5, stk. 1-3, TEU), artikel 12 og artikel 81, stk. 2, i forordning nr. 726/2004 samt ligebehandlingsprincippet. Med det femte og sidste anbringende har sagsøgeren gjort gældende, at den samlede vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon er behæftet med en utilstrækkelig begrundelse og under alle omstændigheder er åbenbart urigtig.

### *Indledende betragtninger om karakteren og omfanget af domstolsprøvelsen*

- 41 I den foreliggende sag forekommer det hensigtsmæssigt indledningsvis at formulere en række generelle betragtninger vedrørende for det første den centraliserede procedure for markedsføringstilladelse for humanmedicinske lægemidler (således som den bl.a. er reguleret ved forordning nr. 726/2004), og for det andet karakteren og omfanget af den prøve, som Retten er opfordret til at foretage, når en ansøger om markedsføringstilladelse bestrider de videnskabelige konklusioner, som de kompetente organer, der har foreslået at meddele afslag på markedsføringstilladelsen, har foretaget.

### *– Påmindelser om hovedelementerne af den centraliserede procedure for markedsføringstilladelse for humanmedicinske lægemidler som reguleret ved forordning nr. 726/2004*

- 42 Det fremgår af begrundelsen for forordning nr. 726/2004 (jf. bl.a. 19. betragtning hertil), at den centrale procedure for markedsføringstilladelse for lægemidler, som den fastsætter, hviler på en videnskabelig evaluering foretaget af EMA af den højst mulige grad af kvalitet, sikkerhed og virkning af lægemidlerne. Et af de vigtigste mål med den tilladelsesordning, der er fastsat ved denne lovgivning, er således at sikre, at patienterne ikke bruger lægemidler, hvis forhold mellem fordele og risici er ugunstigt. I denne henseende og i henhold til artikel 6, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT 2001, L 311, s. 67), som ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2012/26/EU af 25. oktober 2012 om ændring af direktiv 2001/83 for så vidt angår overvågning (EUT 2012, L 299, s. 1) »[må] [i]ntet lægemiddel [...] markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har udstedt en tilladelse til markedsføring i henhold til

dette direktiv, eller der er udstedt tilladelse dertil i henhold til forordning [...] nr. 726/2004 sammenholdt med [Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT 2006, L 378, s. 1)]<.

- 43 Det følger af artikel 1, nr. 28a), og artikel 26 i direktiv 2001/83 samt artikel 12 i forordning nr. 726/2004, sammenholdt med 14. betragtning til nævnte forordning, at der gives afslag på markedsføringstilladelse, hvis det efter kontrol af de relevante oplysninger eller dokumenter bl.a. viser sig, at forholdet mellem det omhandlede lægemiddels fordele og risici ikke kan betragtes som gunstigt. I denne henseende drejer det sig om at vurdere de positive terapeutiske virkninger af det omhandlede lægemiddel over for de risici, der er forbundet med dets brug, dvs. enhver risiko for patientens sundhed eller folkesundheden, der er knyttet til kvaliteten, sikkerheden eller virkningen af lægemidlet [jf. artikel 1, nr. 28), i direktiv 2001/83].
- 44 I denne forbindelse bærer ansøgeren bevisbyrden for, at tilladelsesbetingelserne er opfyldt, hvilket betyder, at der bl.a. skal fremlægges videnskabelige oplysninger med henblik på at godtgøre lægemidlets sikkerhed og virkning (jf. i denne retning dom af 26.11.2002, *Artegodan m.fl. mod Kommissionen*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 – T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00, EU:T:2002:283, præmis 187 og 188). I denne henseende fastsætter artikel 12, stk. 1, i forordning nr. 726/2004 udtrykkeligt, at der gives afslag på markedsføringstilladelse, hvis det efter kontrol af de oplysninger eller dokumenter, der er indgivet i henhold til nævnte forordnings artikel 6, viser sig, at ansøgeren ikke på passende eller tilstrækkelig vis har dokumenteret lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning. Det er med andre ord ikke op til den myndighed, der har ansvar for behandlingen af markedsføringstilladelsen, at bevise, at et produkt ikke er sikkert, men til ansøgeren om markedsføringstilladelse at godtgøre, at forholdet mellem det pågældende lægemiddels fordele og risici er gunstigt.
- 45 Afgørelsen om at meddele markedsføringstilladelse, som skal hvile på en høj standard for beskyttelse af folkesundheden, skal desuden alene tage hensyn til de kriterier om sikkerhed, virkning og uskadelighed, der følger af de gældende EU-retlige forskrifter. Selv om det ikke kan udelukkes, at ansøgeren om en markedsføringstilladelse kunne basere sig på oplysninger før og efter markedsføringen vedrørende tredjelande, kan der i absolut forstand ikke argumenteres for den omstændighed, at der er blevet udstedt en markedsføringstilladelse i disse lande (jf. analogt hvad angår opnåelsen af status som lægemiddel til sjældne sygdomme dom af 9.9.2010, *Now Pharm mod Kommissionen*, T-74/08, EU:T:2010:376, præmis 57).
- 46 I denne henseende bemærkes, at på samme måde som de materielle betingelser for suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse skal betingelserne for meddelelse af en markedsføringstilladelse fortolkes i overensstemmelse med det generelle princip, der er udviklet i retspraksis, om, at beskyttelsen af den offentlige sundhed uomtvisteligt må tillægges større vægt end økonomiske overvejelser (dom af 19.4.2012, *Artegodan mod Kommissionen*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, præmis 99 og den deri nævnte retspraksis). Med forsigtighedsprincippet, der er et generelt princip i EU-retten, tillægges bl.a. Kommissionen desuden beføjelse til at nøjes med at godtgøre, at der er tungtvejende og afgørende indicier, der gør det muligt med rimelighed at tvivle på det pågældende lægemiddels uskadelighed eller på, at forholdet mellem fordele og risici er gunstigt (jf. analogt hvad angår afgørelser om suspension, tilbagekaldelse eller ændring af en markedsføringstilladelse dom af 3.12.2015, *PP Nature-Balance Lizenz mod Kommissionen*, C-82/15 P, ikke trykt i Sml., EU:C:2015:796, præmis 23 og den deri nævnte retspraksis).
- 47 Helt konkret, og således som parterne er enige om at anerkende, er evalueringen af enhver ansøgning om markedsføringstilladelse baseret på flere vurderingsskridt og videnskabelige drøftelser med ansøgeren om markedsføringstilladelse. Som et første skridt evalueres de oplysninger, der er fremlagt i ansøgningen, sideløbende af to uafhængige hold (holdene af medordførere), som er en del af deres første konklusioner og anbefalinger. Sidstnævnte er genstand for en første videnskabelig evaluering

foretaget af CHMP. Efter denne første evaluering indleder CHMP som et andet skridt en drøftelse med ansøgeren om den generelle evaluering, hvor eventuelle mangler i de fremlagte oplysninger og analyser fremhæves, og der foretages en eller flere anmodninger om oplysninger, før en endelig konklusion formuleres. Den endelige konklusion vedrørende en ansøgning om markedsføringstilladelse vedtages således først efter adskillige runder af drøftelser, i løbet af hvilke der udarbejdes flere foreløbige dokumenter, herunder f.eks. rapporter fra visse ordførere. Disse foreløbige dokumenter afspejler kun status for evalueringen på et givet tidspunkt. Når CHMP har foretaget evalueringen, er disse rapporter genstand for en kritisk gennemgang af fagfællebedømmere på udvalgsniveau og ændres som følge af resultaterne af udvalgets drøftelser.

- 48 Inden for rammerne af denne evalueringsproces er »eneansvaret« for forberedelsen af EMA's udtalelse om ethvert spørgsmål vedrørende lægemidler til sjældne sygdomme betroet CHMP (jf. 23. betragtning til og artikel 5, stk. 2, i forordning nr. 726/2004). Der skal derfor sondres mellem de eventuelt redigerede dokumenter fra medordførerne – i det foreliggende tilfælde bl.a. den fælles evalueringsrapport af 11. oktober 2017 (udsendt til samtlige medlemmer af CHMP den 5. november 2018), som sagsøgeren delvis påtænker at henvise til – og CHMP's endelige evalueringsrapport, som den anfægtede afgørelse er baseret på.

– *Om omfanget og rækkevidden af domstolsprøvelsen*

- 49 Der skal desuden foretages præciseringer vedrørende omfanget og rækkevidden af den domstolsprøvelse, som i den foreliggende sag er til debat mellem parterne. Sagsøgeren har således i sin replik anført, at Kommissionen ved at foreslå en for streng fortolkning af omfanget af domstolsprøvelsen anlægger en »tilsløringsstrategi« med det formål at overbevise Retten om ikke at efterprøve, om de påberåbte anbringender er holdbare, og at undgå, at Retten behandler flere grundlæggende spørgsmål om den anfægtede afgørelses forenelighed med EU-retten. Det fremgår imidlertid af retspraksis, at Unionens retsinstanser er i stand til at vurdere lovligheden af den videnskabelige evaluering, som CHMP har foretaget (jf. i denne retning dom af 7.3.2013, Acino mod Kommissionen, T-539/10, ikke trykt i Sml., EU:T:2013:110, præmis 92 og den deri nævnte retspraksis), og eventuelt efterprøve, om ulovligheden af denne evaluering udgør en tilsidesættelse af de væsentlige formkrifter, som lovligheden af Kommissionens afgørelse er behæftet med (jf. i denne retning dom af 26.11.2002, Artegoda m.fl. mod Kommissionen, T-74/00, T-76/00, T-83/00 – T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00, EU:T:2002:283, præmis 197).
- 50 I denne henseende skal der principielt sondres mellem den prøvelse, som Unionens retsinstanser eventuelt skal foretage af den eksterne lovlighed af CHMP's videnskabelige udtalelse på den ene side og af Kommissionens udøvelse af sit skøn på den anden side (jf. i denne retning dom af 7.3.2013, Acino mod Kommissionen, T-539/10, ikke trykt i Sml., EU:T:2013:110, præmis 92, og af 11.12.2014, PP Nature-Balance Lizenz mod Kommissionen, T-189/13, ikke trykt i Sml., EU:T:2014:1056, præmis 33; jf. desuden i denne retning og analogt dom af 26.11.2002, Artegoda m.fl. mod Kommissionen, T-74/00, T-76/00, T-83/00 – T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00, EU:T:2002:283, præmis 199).
- 51 Hvad angår Kommissionens udøvelse af sit skøn bemærkes, at det fremgår af fast retspraksis, at Unionens retsinstanser, når Unionens myndigheder har en vid skønsmæssig beføjelse, navnlig vedrørende vurderingen af faktuelle forhold af videnskabelig og teknisk meget kompliceret karakter, til at bestemme karakteren og omfanget af sine tiltag, bør begrænse sig til at undersøge, om udøvelsen af dette skøn er behæftet med en åbenbar fejl, om der foreligger magtfordrejning, eller om disse myndigheder åbenbart har overskredet grænserne for deres skøn. I en sådan situation kan Unionens retsinstanser således ikke sætte deres egen vurdering af de faktiske omstændigheder af videnskabelig og teknisk karakter i stedet for Unionens myndigheders, som i henhold til EUF-traktaten varetager denne opgave alene (jf. i denne retning dom af 21.7.2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, præmis 60, af 30.4.2015, Polynt og Sitre mod ECHA, T-134/13, ikke trykt i Sml., EU:T:2015:254, præmis 52, og af 11.5.2017, Deza mod ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, præmis 163).



- 52 Det skal præciseres, at Unionens myndigheders vide skønsbeføjelse, hvis udøvelse er omfattet af en begrænset retslig prøvelse, ikke udelukkende omfatter indholdet og rækkevidden af de bestemmelser, der skal vedtages, men også i et vist omfang omfatter konstateringen af de tilgrundliggende faktiske forhold. Imidlertid fordrer en sådan retlig prøvelse, selv om den har et begrænset omfang, at EU-institutionerne er i stand til for Domstolen at godtgøre, at retsakten blev vedtaget ved en egentlig udøvelse af deres skønsbeføjelse, hvilket forudsætter, at alle relevante forhold og omstændigheder angående den situation, som retsakten har til formål at regulere, tages i betragtning (jf. i denne retning dom af 8.7.2010, Afton Chemical, C-343/09, EU:C:2010:419, præmis 33 og 34 samt den deri nævnte retspraksis, af 30.4.2015, Polynt og Sitre mod ECHA, T-134/13, ikke trykt i Sml., EU:T:2015:254, præmis 53, og af 11.5.2017, Deza mod ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, præmis 164).
- 53 Hvad angår domstolsprøvelsen af CHMP's udtalelse – og med dens udvidelse af evalueringsrapporten – kan Retten ikke erstatte CHMP's vurdering med sin egen. Domstolsprøvelsen vedrører således kun en vurdering af CHMP's udøvelse af sine beføjelser og af den interne sammenhæng og begrundelsen for komitéens udtalelse. Under det sidstnævnte aspekt består prøvelsesretten i at efterprøve, om disse retsakter indeholder en begrundelse, der gør det muligt at vurdere de betragtninger, som de er baseret på, og om det fremgår, at der er en forståelig sammenhæng mellem de lægelige eller videnskabelige konstateringer og de konklusioner, som de indeholder (jf. i denne retning dom af 7.3.2013, Acino mod Kommissionen, T-539/10, ikke trykt i Sml., EU:T:2013:110, præmis 93, og af 5.12.2018, Bristol-Meyers Squibb Pharma mod Kommissionen og EMA, T-329/16, ikke trykt i Sml., EU:T:2018:878, præmis 99; jf. desuden i denne retning og analogt dom af 26.11.2002, Artogodan m.fl. mod Kommissionen, T-74/00, T-76/00, T-83/00 – T-85/00, T-132/00, T-137/00 og T-141/00, EU:T:2002:283, præmis 200).
- 54 Det skal imidlertid fastslås, at Kommissionen i den foreliggende sag ikke fraveg CHMP's udtalelse, da indholdet af denne udtalelse, ligesom indholdet af evalueringsrapporten, som den er baseret på, er en integrerende del af afgørelsens begrundelse, bl.a. hvad angår det omhandlede lægemiddels videnskabelige evaluering (jf. præmis 16 og 35 ovenfor). Kommissionen har således gjort de konstateringer, der kommer til udtryk i denne udtalelse, til sine egne. Det skal dermed fastslås, at den domstolsprøvelse, der påhviler Retten, herunder navnlig af det åbenbart urigtige skøn, bør vedrøre samtlige betragtninger i denne udtalelse og i ovennævnte evalueringsrapport (jf. i denne retning dom af 5.12.2018, Bristol-Myers Squibb Pharma mod Kommissionen og EMA, T-329/16, ikke trykt i Sml., EU:T:2018:878, præmis 98).

*Om det første anbringende om, at vurderingen af den arytmgene risiko, som iloperidon er forbundet med, er behæftet med en begrundelsesmangel, et åbenbart urigtigt skøn og en tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet*

- 55 Med det første anbringende har sagsøgeren i det væsentlige gjort gældende, at den anfægtede afgørelse er behæftet med en begrundelsesmangel, åbenbart urigtigt skøn og en tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet hvad angår evalueringen af den potentielle arytmgene risiko, som iloperidon er forbundet med, der stammer fra forlænget QT-interval, en ændring af den elektriske aktivitet i hjertet (herefter »QT-intervallet«), der kan forårsage en unormal hjerterytm, som under visse omstændigheder kan være livstruende.
- 56 Sagsøgeren har for det første anført, at den vurdering af den arytmgene risiko, der er foretaget i det foreliggende tilfælde, fraveg de gældende retningslinjer, bl.a. de vejledninger, der er udstukket i den kliniske undersøgelse af risikoen for forlænget QT/QTc-interval og med pro-arytmogen virkning associeret med ikke-anti-arytmogene lægemidler (CHMP/ICH/2/04, vejledningsnote om klinisk evaluering af forlænget QT/QTc-interval og proarytmogene potentiale for ikke-antiarytmogene lægemidler, herefter »QT-vejledningerne«), som definerer de relevante parametre med henblik på evalueringen af de risici, som er forbundet med lægemidler, der kan forårsage forlænget QT-interval. CHMP har samtidig med fravigelsen af konklusionerne i den fælles evalueringsrapport af 11. oktober

2017 dels undladt at forklare, hvordan de af sagsøgeren fremlagte oplysninger og beregninger var blevet vurderet til ikke at være relevante, dels at tage hensyn til den opnåede erfaring efter markedsføring af iloperidon.

- 57 For det andet har sagsøgeren anført, at denne risikovurdering ikke er i overensstemmelse med EMA's nuværende praksis og derfor tilsidesætter ligebehandlingsprincippet. Sagsøgeren har bl.a. gjort gældende, at CHMP i strid med den anlagte tilgang i forbindelse med evaluering af andre produkter, der er beregnet til behandling af skizofreni (nemlig lurasidon og cisaprid), afviste at tage hensyn til de talrige oplysninger efter markedsføringen, som sagsøgeren havde fremlagt, herunder navnlig de positive erfaringer, der var gjort med iloperidon på andre markeder (således som bl.a. den betydelige grad af »underindberetning« vidner om).
- 58 For det tredje har sagsøgeren gjort gældende, at eftersom CHMP har undladt at anføre begrundelsen for at have set bort fra de oplysninger, som sagsøgeren har fremlagt om de to aspekter, der er nævnt i præmis 56 ovenfor, skal CHMP's konklusioner anses for at være utilstrækkeligt begrundede og under alle omstændigheder åbenbart urigtige. I denne forbindelse har sagsøgeren præciseret, at selskabet i mangel af en overbevisende begrundelse kun kunne formode, at det omhandlede afslag i den foreliggende sag er blevet begrundet dels ved en påstand, der ikke er understøttet af den rådgivende videnskabelige gruppe af oktober 2017, baseret på en personlig udtalelse af et af gruppens medlemmer, ifølge hvilken iloperidon har forårsaget et »meget forhøjet« antal pludselige og uventede dødsfald, dels ved at der i denne gruppe deltog en ekspert, som fungerede som konsulent for et konkurrerende produkt til iloperidon.
- 59 Kommissionen har nedlagt påstand om, at det første anbringende forkastes, idet anbringendet ifølge Kommissionen snarere tilsigter at godtgøre en uoverensstemmelse med de videnskabelige konklusioner, som den anfægtede afgørelse er baseret på, end det sigter på at påvise en begrundelsesmangel.

– *Om overholdelsen af begrundelsespligten*

- 60 Ifølge fast retspraksis skal den begrundelse, som kræves i henhold til artikel 296, stk. 2, TEUF, tilpasses karakteren af den pågældende retsakt og klart og utvetydigt angive de betragtninger, som den institution, der har udstedt den anfægtede retsakt, har lagt til grund, således at de berørte parter kan få kendskab til grundlaget for den trufne foranstaltning, og således, at den kompetente ret kan udøve sin prøvelsesret. Det nærmere indhold af begrundelseskravet skal fastlægges i lyset af den konkrete sags omstændigheder, navnlig indholdet af den pågældende retsakt, indholdet af de anførte grunde samt den interesse, som retsaktens adressater samt andre, der må anses for umiddelbart og individuelt berørt af retsakten, kan have i begrundelsen. Det kræves ikke, at begrundelsen angiver alle de forskellige relevante faktiske og retlige momenter, da spørgsmålet, om en afgørelses begrundelse opfylder kravene efter artikel 296 TEUF, ikke blot skal vurderes i forhold til ordlyden, men ligeledes til den sammenhæng, hvori den indgår, samt under hensyn til alle de retsregler, som gælder på det pågældende område (jf. dom af 2.4.1998, Kommissionen mod Sytraval og Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, præmis 63 og den deri nævnte retspraksis, og af 28.3.2017, Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, præmis 122 og den deri nævnte retspraksis).
- 61 Hvad nærmere bestemt angår afgørelser, hvorved der tages stilling til en markedsføringstilladelse, erindrer artikel 81, stk. 1, i forordning nr. 726/2004, hvorefter enhver afgørelse om meddelelse, afslag, ændring, suspension, inddragelse eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse skal indeholde en detaljeret begrundelse herfor, kun udtrykkeligt om den generelle begrundelsespligt, der er fastsat i artikel 296, stk. 2, TEUF (jf. i denne retning dom af 10.4.2014, Acino mod Kommissionen, C-269/13 P, EU:C:2014:255, præmis 121 og 122).

- 62 I den foreliggende sag er afslaget på meddelelse af den omtvistede markedsføringstilladelse blevet truffet på grundlag af CHMP's evalueringsrapport og CHMP's udtalelse (sidstnævnte er gentaget i bilag I til den anfægtede afgørelse under overskriften »EMA's videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag«, hvilket, som det er nævnt i de indledende bemærkninger ovenfor (jf. bl.a. præmis 32 ovenfor), er en integrerende del af denne afgørelse.
- 63 Det fremgår imidlertid af disse retsakter, at den videnskabelige begrundelse er blevet tydeligt forklaret, således som den undersøges på et stort antal sider, hvor det blev vurderet, at iloperidon, henset til bl.a. lægemidlets arytmogene potentiale, frembød risici for patienternes sikkerhed. CHMP har i sin evalueringsrapport bl.a. konkluderet, at det fremgik af de oplysninger, som var blevet fremlagt for udvalget, at dette lægemiddel på trods af de foreslåede risikominimerende foranstaltninger medfører forlænget QT-interval, der i visse situationer kan vise sig at være fatalt for patienten.
- 64 CHMP's udtalelse anfører nærmere blandt begrundelserne for afslag på markedsføringstilladelsen følgende:
- »Når man tager alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og tilfældene af hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring) i betragtning, har iloperidon et væsentligt og eksponeringsafhængigt arytmogent potentiale. Det vurderes ikke, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger i tilstrækkelig grad imødegår den risiko, der er identificeret i den konkrete sag. Sikkerheden ved iloperidon er derfor ikke i tilstrækkelig grad dokumenteret.«
- 65 Samlet set anfører CHMP's udtalelse og evalueringsrapport præcist den begrundelse, som den anfægtede afgørelse baserer sig på. Begrundelsen skal bl.a. klart og utvetydigt angive de betragtninger, som den institution, der har udstedt den anfægtede retsakt, har lagt til grund, således at sagsøgeren kan få kendskab til grundlaget for den trufne foranstaltning, og således at Retten kan udøve sin prøvelsesret. Det skal desuden fastslås, at spørgsmålet om iloperidons arytmogene potentiale i den foreliggende sag har været centralt i de bekymringer, som CHMP har givet udtryk for hvad angår dette stofs sikkerhed, både i sin første udtalelse af 20. juli 2017 og i sin endelige evalueringsrapport af 9. november 2017 (udarbejdet inden for rammerne af den fornyede gennemgang, der efterfulgte sagsøgerens ansøgning). CHMP har på trods af de foreslåede risikominimerende foranstaltninger, herunder dem, der blev fremført på tidspunktet for den fornyede gennemgang af ansøgningen om markedsføringstilladelse, bl.a. vurderet, at risikoen for forlænget QT-interval stadig var betydeligt. CHMP var særligt bekymret for det forhold, at det nævnte stof nedbrydes i organismen af leverenzymmer, hvis aktivitet kan nedsættes hos visse patienter eller ved indtagelse af andre lægemidler. Eftersom vigtigheden af denne risiko er blevet vurderet som høj i forhold til de forventede fordele, bekræftede CHMP sin negative udtalelse vedrørende markedsføringstilladelsen for iloperidon.
- 66 Det skal derfor fastslås, at CHMP's udtalelse og evalueringsrapport, som den anfægtede afgørelse er baseret på, ikke er behæftet med en begrundelsesmangel, da de berørte parter skal have mulighed for at få kendskab til grundlaget for den trufne foranstaltning og for Retten for at udøve sin prøvelsesret.
- 67 Sagsøgeren forekommer ved sin argumentation i realiteten således at ville gøre gældende, at de videnskabelige konklusioner, som CHMP har lagt til grund, er åbenbart urigtige, og at de tilsidesætter ligebehandlingsprincippet.
- 68 Det er i lyset af disse indledende betragtninger, at sagsøgerens forskellige klagepunkter skal behandles.

– Om påstanden om, at vurderingen af den risiko, som iloperidon er forbundet med, ikke er i overensstemmelse med retningslinjerne for forlængelsen af QT/QTc-intervallet

- 69 Sagsøgeren har gjort gældende, at CHMP ikke har overholdt de gældende retningslinjer og nærmere bestemt QT-vejledningerne i forbindelse med evalueringen af sikkerheden ved iloperidon.
- 70 Indledningsvis bemærkes, at de organer, der bl.a. er ansvarlige for behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelse, herunder EMA, kan blive bedt om at udarbejde vejledninger ikke blot for at vejlede om behandlingen, men også af hensyn til gennemsigtigheden og forudsigeligheden af at informere ansøgerne om de parametre, som tages i betragtning med henblik på vurderingen af de videnskabelige og tekniske oplysninger, som de skal fremlægge til støtte for deres ansøgning.
- 71 Selv om disse »vejledninger« eller »retningslinjer« ikke er juridisk bindende, kan de tages i betragtning i et vist omfang i vurderingen af forholdet mellem fordele og risici af et lægemiddel i forhold til supplerende oplysninger (jf. analogt dom af 16.10.2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, præmis 28). Dette er særligt tilfældet, når der, som i den foreliggende sag, er komplekse tekniske og videnskabelige spørgsmål i spil.
- 72 Hvad angår QT-vejledninger, som er dem, den foreliggende sag vedrører, er de begrundet i den konstatering, der er nævnt i indledningen til vejledningerne, og ifølge hvilken visse lægemidler har den uønskede bivirkning at forsinke hjertemæssig repolarisering – et fænomen, der kan ses ved en forlængelse af det, der almindeligvis kaldes QT-intervallet på elektrokardiogrammet (herefter »EKG«) – og i sidste ende at skabe grundforudsætninger for fænomenet pludselig død.
- 73 I den foreliggende sag er det ubestridt, at et stofs arytmogene potentiale, som kan konstateres på grund af væsentligt forlænget QT/QTc-interval, udgør en åbenbar alvorlig risiko, der skal tillægges særlig vigtighed i evalueringen af lægemidler før markedsføringen heraf. Punkt 5.1 i QT-vejledningerne præciserer i denne forbindelse, at »et væsentligt forlænget QT/QTc-interval med eller uden dokumenterede arytmier kan begrunde afvisning af at godkende et lægemiddel, eller at dets kliniske udvikling indstilles, særligt når lægemidlet ikke giver nogen tydelig forskel i forhold til andre tilgængelige behandlinger, og når denne behandling synes at være tilstrækkelig for størstedelen af patienterne«.
- 74 I den foreliggende sag har sagsøgeren med sin argumentation i det væsentlige kritiseret den manglende hensyntagen til QT-vejledningerne vedrørende tre aspekter, nemlig definitionen af det værst tænkelige scenario, hensyntagen til relevante oplysninger og de grænseværdier, der skal anvendes i forbindelse med vurderingen af lægemidlernes sikkerhed.
- 75 Hvad for det første angår hensyntagen i den foreliggende sag til »det værst tænkelige scenario« (worst case scenario) præciserer QT-anbefalingerne bl.a., at »det er vigtigt at definere »det værst tænkelige scenario« for de lægemidler, der har vist indvirkninger på QT/QTc-intervallet i forbindelse med risikovurderingen (dvs. det QT/QTc-interval, der er målt hos målpatientgruppen på tidspunktet for den maksimale virkning af lægemidlet og betingelserne for det højeste blodindhold, der kan nå gennem denne behandling)«.
- 76 Det er imidlertid uden at foretage et åbenbart urigtigt skøn, at CHMP i forbindelse med risikovurderingen af iloperidon har anført, at det værst tænkelige scenario vedrørte de patienter, som også fik ordineret lægemidler, der let blokerer iloperidons primære metaboliseringsveje. Som Kommissionens har forklaret i sine skriftlige bemærkninger, står det klart, at iloperidons arytmogene potentiale stiger i forhold til koncentrationsgraden af dette stof i blodet. Jo langsommere metabolismeringen af iloperidon er, desto mere udsættes patienten med andre ord for dette stof, og desto højere er den hermed forbundne risiko.



- 77 For at nå til denne konklusion har CHMP, i modsætning til det af sagsøgeren fremførte, ikke blot foretaget et teoretisk ræsonnement, men har taget samtlige de oplysninger i betragtning, som er blevet bragt til udvalgets kendskab, herunder navnlig de prækliniske og kliniske videnskabelige data, som er blevet fremlagt for det (jf. præmis 81-88 nedenfor).
- 78 Selv om definitionen af det værst tænkelige scenario i henhold til QT-vejledningerne har en vis betydning i risikovurderingen af de lægemidler, der medfører forlænget QT-interval, forekommer det desuden og under alle omstændigheder, at CHMP i den foreliggende sag har konkluderet, at forholdet mellem iloperidons fordele og risici var ugunstigt hvad angår målgruppen, for så vidt som det på videnskabeligt plan var delikat på forhånd at udpege en patientgruppe, for hvilken metaboliseringen af iloperidon var nedsat.
- 79 Kommissionen, der i retsmødet blev opfordret til at forklare betydningen og rækkevidden af definitionen »det værst tænkelige scenario«, har således, uden at blive modsagt på dette punkt, forklaret, at det var særligt vanskeligt – for ikke at sige umuligt – på forhånd at definere de faktorer, der kunne hæmme metaboliseringen af iloperidon, de var talrige og uforudsigelige. Kommissionen har bl.a. anført, at en løbende eller udbredt samtidig indtagelse af forbrugsprodukter (såsom f.eks. kamille, lakrids eller D-vitamin) kan bremse iloperidons metabolisering – og således udsætte de pågældende personer for de hjerterisici, som dette stof præsenterer – selv patienter, som, henset til deres genetiske profil, i princippet hurtigt var i stand til at omdanne dette stof.
- 80 Det følger heraf, at definitionen af den undergruppe, som iloperidon udgør en forhøjet risiko for, ikke er behæftet med et åbenbart urigtigt skøn, men ligeledes at CHMP under alle omstændigheder har anført, at den nævnte risiko ville foreligge uanset befolkningsgruppe eller det opstillede scenario.
- 81 Hvad for det andet angår de elementer, som CHMP har taget i betragtning for at konkludere vedrørende iloperidons arytmogene potentiale, består disse, som det er nævnt i CHMP's udtalelse, af fire oplysningskilder. CHMP har således henvist til »alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og de hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring)«.
- 82 Hvad først angår de prækliniske oplysninger har CHMP anført følgende:
- »Iloperidon og metabolit P88 har udvist en højere affinitet for hERG-kanalen end andre antipsykotiske agenter samt potentielt forlænget virkningstid som følge af koncentrationen i Purkinje-fibre hos hunde. Selv om der ikke er observeret nogen indvirkning på EKG'et i undersøgelserne på hunden, anses iloperidon for at udgøre en forhøjet risiko for at forårsage torsade de pointes, hvilket vil være en stor sikkerhedsrisiko for patienterne.«
- 83 Hvad dernæst angår den grundige QTc-undersøgelse præciseres i CHMP's evalueringsrapport følgende:
- »Den grundige QTc-undersøgelse 2328 anses for at påvise eksistensen af betydeligt forlænget QT-interval. Tilfældigt udvalgte patienter har modtaget iloperidon (ILO) 8 mg to gange dagligt, ILO 12 mg to gange dagligt (den maksimale anbefalede terapeutiske dosis), ILO 24 mg en gang dagligt, ziprasidon 80 mg to gange dagligt (positiv kontrol) eller quetiapin 375 mg to gange dagligt (negativ kontrol) uden (periode 1) og med tilstedeværelsen af henholdsvis simpel (periode 2) og dobbelt (2D 6 & 3A 4 – periode 3) metabolisk hæmning. Den omstændighed, at ingen i denne undersøgelse har givet en højere QT eller QTC-intervalværdi end 500 ms, er ikke nødvendigvis betryggende, eftersom det drejer sig om en patientgruppe, der ikke har nogen risikofaktorer, og som har et normalt basis QT-interval, og at antallet af personer, der deltog i forsøget (ca. 30 personer pr. gruppe) var lavt. Observationen af en ændring i QTc-intervalværdien med mere end 60 mstil Tmax hos 7 forsøgspersoner i behandlingsgrupperne i iloperidon beviser, at der er en stor potentiel risiko for



sikkerheden. Hvad angår samme undersøgelse bemærkes desuden, at 94 patienter, der fik iloperidon i forskellige doser uden metabolisk hæmning (periode 1 af behandlingen) i gruppen af det sekundære QTc-interval, henholdsvis 43 og 2 patienter, udviklede et forlænget QTcF-interval på 30 og 60 ms.«

- 84 Hvad dernæst angår det samlede kliniske program gjorde CMHP's evalueringsrapport følgende konstateringer:

»Hvad angår de kliniske data om sikkerheden har »sikkerheds«-gruppe 1, hvor 4,5% af patienterne blev behandlet med iloperidon, uafhængigt af dosis (4-24 mg/dag), udvist en forlængelse på mere end 60 ms på det givne tidspunkt for kliniske forsøg. I »ziprasidon«-gruppen (160 mg/dag) var denne grad 1,6%.

3 patienter udviste på et givent tidspunkt et QTcF-interval på mere end 500 ms (en gruppe, der havde indtaget iloperidon 10-16 mg/dag). Dette resultat er ikke blevet observeret i »ziprasidon«-gruppen, selv om færre patienter var blevet eksponeret over for dette lægemiddel.

[...]

Der er opstået flere dødsfald i »iloperidon«-gruppen end i alle de andre grupper; desuden kunne 6 af disse dødsfald forbindes til et forlænget QT-interval (arytmi, pludseligt hjertestop og pludselig død). Eftersom 4423 patienter er blevet eksponeret over for iloperidon i løbet af det kliniske forsøgsprogram, er 0,14% af det samlede antal patienter blevet ofre for pludselig død eller død knyttet til hjertetilfælde, hvilket er et antal, der udgør 714 skader. Med andre ord vil der ud af 714 patienter behandlet med iloperidon være et offer for pludselig død eller hjertestop.«

- 85 Det følger af samtlige disse oplysninger, at det i modsætning til det, som sagsøgeren har hævdet, var blevet godtgjort, at iloperidon kunne udgøre en risiko for forlænget QT-interval på mere end 30 ms – og ikke et middeltal mellem 5 og 30 ms – hvilket var af en art, der eksponerede patienterne for risiko for torsades de pointes og hyppige dødsfald.

- 86 Hvad endelig angår oplysningerne efter markedsføringen, herunder navnlig tilfældene af hjertedødsfald eller uforklarlige pludselige dødsfald, som var blevet identificeret i De Forenede Stater, skal der mindes om, at der i CHMP's evalueringsrapport står følgende:

»Den 24. august 2016 var der samlet set blevet registreret 33 dødsfald i den amerikanske samlede oplysningsbase Vanda om overvågning efter markedsføringen. 3 patienter døde, mens de sov, 6 var blevet ofre for pludselig død, 6 afgik ved døden på grund af hjerteproblemer. De andre dødsfald skyldtes selvmord (6), ukendte grunde (7), andre grunde (2) og lungeemboli (3).«

- 87 Selv hvis det antages, således som sagsøgeren gjort gældende i replikken, at antallet af hjertedødsfald identificeret i De Forenede Stater ikke kunne anses for at være »alarmerende«, hvilket ikke er tilfældet, kunne CHMP, uden at overskride grænserne for den skønsbeføjelse, som udvalget har i forbindelse med vurderingen af de videnskabelige oplysninger, som forelægges den, være af den opfattelse, at dette udgjorde et indicium for iloperidons pro-arytmogene potentiale og således den sikkerhedsmæssige risiko, som dette stof udgør.

- 88 Det forhold, at den identificerede risiko er »potentiel«, begrundes, at CHMP er nødt til at afgive en negativ udtalelse. I modsætning til det, som sagsøgeren har gjort gældende, kan det ikke kræves af CHMP, at udvalget godtgør, at der foreligger en »signifikant reel risiko« såsom en mærkbar forhøjelse af hjertedødeligheden.

- 89 Henset til samtlige oplysninger og betragtninger, set i deres helhed, synes CHMP ikke at have foretaget et åbenbart urigtigt skøn, og CHMP's konklusion, hvorefter der var en gruppe af patienter, som en behandling med iloperidon udsatte for reelle og uacceptable sikkerhedsrisici, synes at være i overensstemmelse med de medicinske og videnskabelige konstateringer, der var foretaget.

- 90 Hvad for det tredje angår spørgsmålet, om sagsøgerens bekræftelse af, at de risici for forlænget QT-interval, der er forbundet med iloperidon, ikke når op på de »bekymrende grænseværdier« som defineret i QT-vejledningerne, bemærkes, at disse vejledninger bestemmer, at »[s]elv om forlængelser af QT/QTc-intervallet på mere end 500 ms eller mere end 60 ms i forhold til referenceværdien ofte anvendes som grænseværdi for et eventuelt stop for et lægemiddel, afhænger de nøjagtige kriterier, der er valgt til et givent forsøg, af den risikotolerance, som er fundet passende for den pågældende indikation og patientgruppe«.
- 91 Det følger heraf, at QT-vejledningerne ikke definerer en grænseværdi, der teoretisk set ville være repræsentativ for en risiko, på grundlag af hvilken det kan konkluderes, at et lægemiddel ikke er sikkert, og endnu mindre en grænseværdi, hvis blotte overskridelse kunne begrunde et afslag på markedsføringstilladelse. Selv om en forhøjelse på mere end 60 ms i forhold til referenceværdien i forbindelse med den medicinske behandling dermed er bekymrende og generelt medfører et stop for lægemidlet, således som CHMP i øvrigt har anført, er det ikke muligt at udelukke, at et lægemiddel, der medfører et forhøjet QT-interval, der er lavere end dette tal, under visse omstændigheder kan udgøre en sikkerhedsrisiko.
- 92 CHMP har desuden og under alle omstændigheder i sin udtalelse bl.a. nævnt følgende konklusion:
- »I forbindelse med behandlingen af resultaterne af den grundige QTc-undersøgelse bemærkes, at af de 94 patienter, der fik iloperidon i forskellige doser uden metabolisk hæmning i gruppen af det sekundære QTc-interval, udviklede henholdsvis 43 og 2 patienter et forlænget QTcF-interval på mere end 30 og 60 ms.«
- 93 Denne konklusion støttes på et vist antal kliniske oplysninger, der er nævnt i CHMP's evalueringsrapport på følgende måde:
- »Hvad angår de kliniske oplysninger om sikkerheden blev der for sikkerhedsgruppe 1 under de kliniske forsøg observeret en forhøjelse over 60 ms på et givent tidspunkt hos 4,5% af de patienter, der blev behandlet med iloperidon, uafhængigt af den modtagne dosis (4-24 mg/dag). I »ziprasidon«-gruppen (160 mg/dag) var denne grad 1,6%.
- 3 patienter udviste på et givent tidspunkt et QTcF-interval på mere end 500 ms (gruppe behandlet med iloperidon 10-16 mg/dag). Dette resultat er ikke blevet observeret i »ziprasidon«-gruppen, selv om færre patienter var blevet eksponeret over for dette lægemiddel.«
- 94 Det fremgår af denne udvikling, at både CHMP's udtalelse og CHMP's rapport klart og i overensstemmelse med QT-vejledningerne nævner af hvilke grunde resultaterne af de fremlagte kliniske undersøgelser, som indeholdt forskellige beregnings- og fremlæggelsesmetoder, viste, at indtagelse af iloperidon vedblev at være forbundet med en reel risiko for uregelmæssig hjerterytme (torsades de pointes), der kan forårsage pludselig død.
- *Om påstanden, i henhold til hvilken CHMP's rapport ikke er i overensstemmelse med EMA's nuværende praksis, for så vidt som der ikke er taget hensyn til de positive erfaringer efter markedsføringen af iloperidon*
- 95 Sagsøgeren har gjort gældende, at CHMP har afvist at tage hensyn til oplysninger, der er fremkommet efter markedsføringen af iloperidon, og særligt oplysninger, der er indhentet i De Forenede Stater efter markedsføringen af dette stof. Denne afvisning er ikke blot i strid med EMA's nuværende praksis, men tilsidesætter desuden ligebehandlingsprincippet, eftersom CHMP tidligere har taget hensyn til sådanne oplysninger med henblik på tilladelsen til andre lægemidler.
- 96 Denne argumentation kan ikke tiltrædes.

- 97 For det første kan sagsøgerens påstand om, at EMA i den foreliggende sag havde undladt at tage hensyn til oplysninger, der fremkom efter markedsføringen, ikke tages til følge. Det fremgår således af sagsakterne, at CHMP faktisk tog hensyn til den opnåede erfaring efter markedsføringen af iloperidon bl.a. på det amerikanske marked, men at udvalget ikke fandt den fyldestgørende.
- 98 Som det nævnes i punkt 2.6 i CHMP's evalueringsrapport under overskriften »Efter-markedsføringserfaring«:
- »Den 24. august 2016 var der samlet set blevet registreret 33 dødsfald i den amerikanske oplysningsbase Vanda om overvågning efter markedsføringen. 3 patienter døde, mens de sov, 6 var blevet ofre for pludselig død, 6 afgik ved døden på grund af hjerte problemer. De andre dødsfald skyldtes selvmord (6), ukendte grunde (7), andre grunde (2) og lungeemboli (3).«
- 99 Det forhold, at de af sagsøgeren fremlagte oplysninger efter markedsføringen ikke fandtes pålidelige, præciseres imidlertid i rapporten på følgende måde:
- »Hvad angår den opnåede erfaring efter markedsføringen er det vanskeligt at drage konklusioner af den af sagsøgeren foretagne beregning af overdødeligheden, og dette på grund af vanskeligheder ved at evaluere korrespondancegraden og den formodede underindberetning. Ud fra et kvalitativt synspunkt, efter bedømmerens mening og under hensyntagen til patientens alder, den tid, der er gået siden behandlingens begyndelse, og omstændighederne ved dødsfaldet, kunne det anses for meget sandsynligt, at 15 tilfælde var forbundet med iloperidon. Mindst et dødsfald kunne være indtruffet efter ventrikylær arytmie og torsades de pointes.«
- 100 Som Kommissionen har forklaret i sine skriftlige indlæg og i retsmødet, har CHMP forud for den kvalitative behandling af oplysningerne om perioden efter markedsføringen af iloperidon evalueret den kvantitative analyse af de samme oplysninger, som var blevet fremlagt af sagsøgeren.
- 101 CHMP var imidlertid af den opfattelse, at denne kvantitative analyse var upålidelig på grund af to metodiske mangler.
- 102 Den første identificerede mangel vedrørte den omstændighed, at den sammenligning, som sagsøgeren havde foretaget med henblik på at påvise den manglende overdødelighed, vedrørte ikke-sammenlignelige patientgrupper. CHMP's evalueringsrapport præciserer i denne henseende:
- »De tilgængelige oplysninger og den manglende dataudveksling (og i et vist omfang sammenlignelighed) mellem de sammenlignede patientgrupper gør det ikke muligt at udelukke, at bekræfte eller at kvantificere en øget hjertedødelighed i det kliniske udviklingsprogram.«
- 103 Den anden mangel, som sagsøgerens kvantitative analyse frembød, var ifølge CHMP knyttet til den omstændighed, at sagsøgerens valg af underindberetning var tilfældig og ikke kunne tages i betragtning. I CHMP's evalueringsrapport er i denne henseende anført følgende:
- »Det er desuden umuligt at vurdere omfanget af underindberetningen af dødsfald med tilknytning til iloperidon. De spontant meddelte oplysninger efter markedsføringen kan ikke anses for at levere betydelige forsikringer hvad angår uskadeligheden for hjertet. Der er forskellige grunde til, at der kan formodes at foreligge en meget betragtelig underindberetning af dødsfald med tilknytning til iloperidon. Henset til manglende post mortem-markører er det generelt umuligt med sikkerhed at bevise, at et pludseligt hjertedødsfald skyldes iatrogen forlængelse af QT-intervallet og ventrikulær arytmie. Selv ved mistanke om, at der er tale om en rimelig grund til dødsfaldet, kan en eventuel årsagssammenhæng med behandlingen, henset til, at forlænget QT-interval er en kendt virkning af iloperidon, ikke lægges til grund.«

- 104 Det skalfremhæves, at CHMP's konklusioner og vurderinger, henset til den skønsbeføjelse, som de organer, der har ansvar for behandlingen af de videnskabelige oplysninger, der fremlægges til støtte for en ansøgning om markedsføringstilladelse, har, kun kan censureres, hvis det er godtgjort, at disse, i betragtning af sagsakterne, ikke var knyttet til de medicinske og videnskabelige konstateringer. Sagsøgeren har imidlertid ikke godtgjort, hvorfor dette skulle konkluderes at være tilfældet i den foreliggende sag. Sagsøgeren har således ikke været i stand til at forklare, hvorfor de kvantitative oplysninger, som selskabet havde fremsendt til støtte for sin ansøgning om markedsføringstilladelse, kunne så tvivl om vurderingen af, at iloperidon havde et betydeligt arytmogent potentiale, og således at der forelå den af CHMP identificerede risiko.
- 105 I denne sammenhæng bemærkes, at det sikkerhedshensyn, der foretages på det offentlige sundhedsområde (jf. i denne retning dom af 19.4.2012, Artegodan mod Kommissionen, C-221/10 P, EU:C:2012:216, præmis 99 og den deri nævnte retspraksis), logisk nok indebærer, at organerne i tilfælde af tvivl om pålideligheden af de oplysninger, der er fremlagt til støtte for en ansøgning om markedsføringstilladelse, kan hælde til et afslag på markedsføringstilladelse.
- 106 I den foreliggende sag har sagsøgeren ikke været i stand til at godtgøre, at de konklusioner, som CHMP var nået frem til hvad angår de oplysninger, der var indhentet i tredjelande efter markedsføringen, bl.a. i De Forenede Stater, var usammenhængende eller behæftet med en fejlagtig analyse. CHMP's evalueringsrapport indeholder en begrundelse på dette punkt, der gør det muligt at vurdere de betragtninger, som CHMP's udtalelse er baseret på, og skaber en forståelig forbindelse mellem de relevante videnskabelige konstateringer og de konklusioner, som er gjort.
- 107 Sagsøgeren har for det andet ikke været i stand til at godtgøre, at Kommissionen fraveg den hidtidige praksis vedrørende hensyntagen til oplysninger, der er fremsendt efter markedsføringen til støtte for ansøgninger om markedsføringstilladelse for visse lægemidler, navnlig lurasidon og cisaprid. Idet CHMP ikke fandt de oplysninger, som sagsøgeren fremlagde efter markedsføringen, overbevisende, meddelte udvalget principielt ikke sagsøgeren afslag på, at tages hensyn til sådanne oplysninger med henblik på vurderingen af iloperidons uskadelighed, men fokuserede på at efterprøve den videnskabelige plans pålidelighed.
- Om påstanden, i henhold til hvilken CHMP uretmæssigt er blevet påvirket af bemærkningerne fra ad hoc-gruppen af eksperter af 30. oktober 2017*
- 108 Sagsøgeren har i det væsentlige gjort gældende, at CHMP, eftersom udvalget ikke har begrundet sit afslag på markedsføringstilladelse, kun kan »formode«, at den anfægtede afgørelse skyldes to forhold, nemlig for det første en påstand, der ikke er understøttet af den rådgivende videnskabelige gruppe af oktober 2017, baseret på en personlig udtalelse af et af gruppens medlemmer, ifølge hvilken iloperidon har forårsaget et »meget højt« antal pludselige og uventede dødsfald, for det andet at der i denne gruppe deltog en ekspert, som fungerede som konsulent for et konkurrerende produkt til iloperidon.
- 109 Denne argumentation kan ikke tiltrædes.
- 110 Hvad for det første angår påstanden om, at CHMP var blevet uretmæssigt påvirket af den rådgivende ekspertgruppe af oktober 2017, er denne ikke underbygget.
- 111 Det bemærkes i denne henseende, at denne gruppe var blevet nedsat på sagsøgerens foranledning i henhold til artikel 62, stk. 1, i forordning nr. 726/2004 i forbindelse med den fornyede gennemgang.
- 112 Som Kommissionen har nævnt, er det ikke godtgjort, at denne videnskabelige ekspertgruppe, der spillede en rent rådgivende rolle, og hvis rapporter dermed ikke var knyttet til CHMP, uretmæssigt har påvirket udarbejdelsen af CHMP's evalueringsrapport.



- 113 For det andet skal der tages stilling til påstanden om, at et medlem af den rådgivende videnskabelige gruppe af oktober 2017 havde udført rådgivende opgaver for et konkurrerende produkt, mens iloperidon var under vurdering. Som Kommissionen har fremhævet, følger det af EMA's politik vedrørende håndtering af modstridende interesser, at eksperter, der aktuelt yder rådgivning til et specifikt produkt, har tilladelse til at deltage i de møder, der finder sted i en rådgivende videnskabelig gruppe eller en ad hoc-ekspertgruppe, med den begrænsning, at de ikke kan deltage i gruppen, når den forelægges det specifikke produkt. I det foreliggende tilfælde omhandlede de to ad hoc-grupper af eksperter iloperidon og ikke det produkt, der var omfattet af ekspertens interesseerklæring (nemlig cariprazin). Efter gennemgangen af dokumenterne om interesseerklæringer i overensstemmelse med de fastlagte procedurer blev der ikke fastslået nogen interessekonflikt hvad angik den omhandlede ekspert, og den pågældende fik tilladelse til at deltage fuldt ud i de to ad hoc-ekspertgrupper.
- 114 Sagsøgeren har imidlertid i replikken anført, at det ikke var hensigten at formulere en positiv påstand om en »interessekonflikt«, men blot en foreløbig forklaring for at forstå CHMP's ræsonnement i mangel af en efter dennes opfattelse overbevisende begrundelse i den anfægtede afgørelse.
- 115 Opfordret til i retsmødet at præcisere det nøjagtige omfang af sine påstande bekræftede sagsøgeren, at selskabet ikke havde til hensigt at rejse tvivl om en tilsidesættelse af princippet om upartiskhed eller nogen som helst interessekonflikt, hvilket er blevet tilført retsmødeprotokollatet, men at selskabets argumenter skulle ses som argumenter for en manglende begrundelse.
- 116 Dermed skal både påstanden om CHMP's uretmæssige påvirkning fra den rådgivende videnskabelige gruppe af oktober 2017 og påstanden om den eventuelle uretmæssige påvirkning, som en ekspert, der havde deltaget i denne gruppe, kunne have haft, forkastes som ugrundede.
- 117 Henset til samtlige disse betragtninger må det første anbringende forkastes som ugrundet.

*Det andet anbringende om, at de risikominimerende foranstaltninger, der er foreslået for iloperidon, er behæftet med en begrundelsesmangel og et åbenbart urigtigt skøn og tilsidesætter proportionalitetsprincippet, som fastsat i artikel 5, stk. 1 og 4, TEU, og ligebehandlingsprincippet*

- 118 Med det andet anbringende kritiserer sagsøgeren i det væsentlige bekræftelsen af, at »de [risikominimerende foranstaltninger], der foreslås, ikke [anses] for at gøre det muligt på en passende måde at imødegå den identificerede risiko«, og som definitivt førte EMA til at konkludere, at der i det foreliggende tilfælde er et ugunstigt forhold mellem fordele og risici. Sagsøgeren har således anfægtet evalueringen af de foreslåede risikominimerende foranstaltninger for iloperidon, herunder muligheden for at begrænse dette lægemiddels markedsføringstilladelse som andetvalgsbehandling. Sagsøgeren har gjort gældende, at denne evaluering ikke kun er behæftet med en begrundelsesmangel og et åbenbart urigtigt skøn (første klagepunkt), men at evalueringen desuden tilsidesætter proportionalitetsprincippet og ligebehandlingsprincippet (andet klagepunkt).
- 119 Kommissionen har afvist sagsøgerens argumenter og nedlagt påstand om, at dette anbringende bør forkastes.
- 120 Før de forskellige klagepunkter, som sagsøgeren har fremført som led i det første anbringende, behandles, skal det præciseres, at risikominimerende foranstaltninger generelt har til formål at forebygge eller at nedsætte forekomsten af uønskede uundgåelige reaktioner, der er forbundet med eksponeringen over for et lægemiddel, eller at nedsætte deres alvor eller deres indvirkning på patienten i tilfælde af uønskede reaktioner. Disse risikominimerende foranstaltninger har til formål at optimere den sikre og effektive udnyttelse af et farmaceutisk produkt under hele dets levetid. Det indrømmes almindeligvis af aktørerne på lægemiddelsikkerhedsområdet, at såvel planlægningen og



gennemførelsen af de risikominimerende foranstaltninger som evalueringen af deres effektivitet er nøgleelementer i risikostyringen. Spørgsmålet, om de foreslåede risikominimerende foranstaltninger er tilstrækkelige, kan dermed blive afgørende i alle afgørelser om et lægemiddels markedsføringstilladelse.

- 121 I det foreliggende tilfælde består de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke blot af »rutine-«foranstaltninger, dvs. klassiske indikationer og advarsler i indlægssedlen og produktresuméet, men også af mere vidtrækkende medicinske ledsageforanstaltninger såsom anvendelsen af gentypebestemmelse og EKG-måling. Som supplement til samtlige foreslåede foranstaltninger har sagsøgeren desuden gjort gældende, at anvendelsen af iloperidon som andetvalgsbehandling kunne komme på tale.

*– Om klagepunktet, ifølge hvilket evalueringen af de risikominimerende foranstaltninger er behæftet med en tilsidesættelse af begrundelsespligten og åbenbart urigtige skøn*

- 122 Sagsøgeren har gjort gældende, at evalueringen af de risikominimerende foranstaltninger, som selskabet har fremlagt til støtte for sin ansøgning om markedsføringstilladelse, er behæftet med en utilstrækkelig begrundelse, og at den under alle omstændigheder er åbenbart urigtig. Ifølge sagsøgeren har CHMP i sin evalueringsrapport ikke givet nogen rimelig begrundelse for, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger, herunder muligheden for at begrænse markedsføringstilladelsen til en andetvalgsbehandling (dvs. til de tilfælde, hvor andre produkter ikke er effektive eller tåles af patienterne), ikke anses for tilstrækkelige til at styre de sikkerhedsrisici, som iloperidon udgør.
- 123 Sagsøgeren har fremhævet, at selskabet med henblik på at styre risikoen for forlænget QT-interval har fremlagt fire typer af risikominimerende foranstaltninger, der hyppigt anvendes på EU-markedet, særligt for produkter beregnet til behandling af skizofreni. Sagsøgeren har for det første hævdet at have tilføjet særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen i produktresuméet og i indlægssedlen, som det hyppigt gøres, hvoraf fremgår, at produktet kan fremkalde forlænget QT-interval og have uønskede bivirkninger, og nævnt, at der havde været signaleret pludselige dødsfald. Sagsøgeren har for det andet i overensstemmelse med sædvanlig praksis og ifølge CHMP's anbefalinger anført at have nævnt forsigtighedsregler, læs kontraindikationer, for at forhindre, at patienter med en relativt forhøjet risiko anvender iloperidon, dvs. patienter med en iboende risiko for at lide af de teoretiske bivirkninger, der er associeret med forlænget QT-interval. Sagsøgeren har for det tredje, stadig i overensstemmelse med CHMP's anbefalinger, foreslået at anføre i produktresuméet, at gentypebestemmelse skulle foretages for alle patienter før påbegyndelse af behandlingen for at udpege de patienter, der har en vis gentype, for hvem iloperidon skulle være kontraindikativ. Sagsøgeren har for det fjerde accepteret og foreslået at begrænse lanceringen af behandlingen med iloperidon til miljøer, hvor en kardiolog er tilgængelig, og at kræve, at EKG-målingen skal foretages før og under behandlingen med iloperidon.
- 124 Sagsøgeren har gjort gældende, at kombinationen af disse fire risikominimerende foranstaltninger og forslaget om at begrænse behandlingen med iloperidon til »andetvalgsbehandling«, som sagsøgeren på den rådgivende videnskabelige gruppes forslag i maj 2017 fremsatte i forbindelse med sin anmodning om fornyet gennemgang ved hjælp af en kompleks behandlingsalgoritme, burde have fået CHMP til at konkludere, at de fremlagte risici blev styret hensigtsmæssigt, hvilket udvalget undlod at gøre. CHMP's konklusioner, som ikke skabte nogen forståelig sammenhæng mellem de videnskabelige konstateringer, var således behæftet med en begrundelsesfejl og åbenbart urigtige skøn bl.a. hvad angår behandlingen af foranstaltningerne om gentypebestemmelse og brug af EKG-måling samt hvad angår forslaget om andetvalgsbehandling.
- 125 I det foreliggende tilfælde bemærkes, at CHMP var af den opfattelse, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke var tilstrækkelige til på passende måde at styre den opdagede risiko, nemlig iloperidons betydelige arytmogene potentiale.

126 I CHMP's udtalelse, der findes i bilag I til den anfægtede afgørelse, anføres på en sammenfattende måde følgende:

»I betragtning af den komplekse årsagssammenhæng mellem eksponering for iloperidon og hændelser som f.eks. torsades de pointes, herunder ukendte og stokastiske elementer samt elementer med en uforudsigelig variabilitet, findes det, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville kunne imødegå den identificerede risiko. F.eks. kan forslaget om at tage EKG'er ved det estimerede  $T_{\max}$  ramme forbi det faktiske  $T_{\max}$  på grund af indre eller ydre faktorer og dermed medføre en underestimering af QTcF-forlængelsen.

Hvorvidt det er muligt at implementere det fulde sæt foranstaltninger korrekt i alle kliniske situationer, er desuden tvivlsomt af praktiske grunde (f.eks. tilgængeligheden af tilstrækkeligt uddannede kardiologer), som også eksperterne bemærkede på ad hoc-mødet.«

127 I CHMP's udtalelse anføres nærmere begrundelsen for, hvorfor CHMP finder de foreslåede risikominimerende foranstaltninger utilstrækkelige.

128 Det fremgår bl.a. heraf, at CHMP på tidspunktet for den første behandling af den i hovedsagen omhandlede markedsføringstilladelse anførte følgende:

»Når man tager alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og tilfældene af hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring) i betragtning, har iloperidon et væsentligt og eksponeringsafhængigt arytmogent potentiale. Det forhold, at metaboliseringen af iloperidon i høj grad afhænger af CYP3A 4 og af CYP2D 6, giver dette desuden et potentiale for øget eksponering for lægemidlet som følge af lægemiddelinteraktioner og genetiske polymorfier. Risikominimerende foranstaltninger såsom genstypebestemmelsen CYP2D 6 eller omfattende EKG-målinger findes ikke tilstrækkelige til at minimere denne risiko«.

129 Det fremgår desuden af CHMP's evalueringsrapport, at CHMP under den fornyede gennemgang af ansøgningen om markedsføringstilladelse opretholdt sin konklusion, i henhold til hvilken de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke var tilstrækkelige af følgende grunde:

»Det erkendes, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger for et nicheprodukt til anvendelse for et begrænset antal patienter forekommer gennemførlige i visse kliniske miljøer i Den Europæiske Union, men sandsynligvis ikke i alle. De foreslåede foranstaltningers kapacitet til på passende vis at modsvare risikoen er imidlertid omstridt og indebærer varierende kendte og ukendte kilder. Der kan fremlægges eksempler på disse sidstnævnte, men det er pr. definition ikke muligt at opstille en udtømmende liste:

- Anbefalingen om at foretage EKG af  $T_{\max}$  kan umuliggøres af indre og ydre faktorer.
- Den forhøjede eksponering med ikkekontraindikative hæmmere ved metaboliseringen af iloperidon kan variere betydeligt i tilfælde af en lav sikkerhedsmargen.

Forslaget om at nedbringe iloperidons kontraindikative grænseværdi ved at referere til QT-intervallet kan heller ikke accepteres på grund af denne foranstaltningens variation hos samme person i den omhandlede patientgruppe.«

130 I den del, der har overskriften »Konklusioner og opdateret vurdering af forholdet mellem fordele og ulemper«, gentaget under punkt 5 i CHMP's evalueringsrapport, konkluderede sidstnævnte følgende:

»Når man tager alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og tilfældene af hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring) i betragtning, har iloperidon et væsentligt og eksponeringsafhængigt arytmogent potentiale. Det vurderes ikke, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger i tilstrækkelig grad imødegår den risiko, der er identificeret i den konkrete sag. Sikkerheden ved iloperidon er derfor ikke i tilstrækkelig grad dokumenteret.«

131 Det bemærkes, at dels er CHMP's udtalelse og evalueringsrapport, som den anfægtede afgørelse er baseret på, ikke behæftet med en utilstrækkelig begrundelse hvad angår de risikominimerende foranstaltninger, og dels har CHMP i sin evalueringsrapport, som det kræves ifølge retspraksis, formuleret en række rimelige begrundelser til støtte for sin konklusion, hvorefter de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke kunne imødegå iloperidons potentielle bivirkninger.

132 Hvad for det første angår de to første kategorier af foreslåede risikominimerende foranstaltninger, såkaldte »rutine-«foranstaltninger, som er de indikationer og advarsler, der findes i produktresuméet og indlægssedlen, fremgår det, således som Kommissionen har præciseret i svarskriftet, af samtlige indikationer, at relevansen af de »simple« risikominimerende foranstaltninger, såsom advarslerne i produktresuméet og indlægssedlen, under hensyn til alvoren af den identificerede risiko, er blevet udelukket.

133 Hvad for det andet angår den risikominimerende foranstaltning, der består i brugen af gentypebestemmelse, synes CHMP i det væsentlige at have fundet den utilstrækkelig af to overordnede grunde.

134 For det første konkluderede CHMP, at gentypebestemmelsen kun delvist kunne kontrollere de risici, der er forbundet med eksponeringen for iloperidon. For så vidt som det kræves, at dette stof indeholder et øget arytmogent potentiale i forhold til eksponeringen, har det, således som Kommissionen har forklaret i sine skriftlige indlæg, vist sig, at jo højere tilstedeværelsesgraden af det nævnte stof er i blodet, desto mere var patienten udsat for en risiko for hjerterytmie, der kunne være fatal. Og omvendt, jo hurtigere iloperidon metaboliseres, jo lavere er denne risiko. Det fremgår imidlertid af de oplysninger, der er kommet til CHMP's kundskab, at iloperidon grundlæggende metaboliseres af to enzymer, nemlig cytokrom P450 3A 4 (CYP3A 4) og cytokrom P450 2D 6 (CYP2D 6), som kan blokeres i tilfælde af indtagelse af lægemidler. I et sådant tilfælde gør gentypebestemmelse det imidlertid ikke muligt tilstrækkeligt pålideligt at identificere de patienter, for hvem indtagelsen af iloperidon kan medføre væsentlige risici.

135 Denne analyse nævnes klart af CHMP i udvalgets evalueringsrapport således:

»Multiplikationerne af  $C_{\max}$  med en faktor, der kan andrage op til 2,3, observeres med metabolisk blokering, er betydelige og udgør først og fremmest en gennemsnitlig værdi; de beskriver ikke den foranstaltning, hvor visse enkeltpersoner kunne udgøre en meget stærkere forhøjelse af iloperidons  $C_{\max}$  i tilfælde af stærke hæmmere af CYP3A 4 og CYP2D 6. Dette afhænger af aktiviteten i iloperidons mindre metaboliseringsveje, som meget vel kunne være ekstremt variabel. I forbindelse med evalueringen af risikoen for torsades de pointes på grund af et lægemiddel er den gennemsnitlige effekt på patientgruppen mindre relevant end det værst tænkelige scenario. Der findes ingen oplysninger, der gør det muligt at afgøre den mulige virkning på koncentrationerne af lægemidler hos de patienter, der har en lav aktivitet i de mindre metaboliseringsveje for iloperidon i tilfælde af lette hæmmere af CYP3A 4 og CYP2D 6.«

- 136 For det andet og hvis det antages, at eksponeringen for iloperidon kan kontrolleres på tilfredsstillende vis ved brug af gentypebestemmelse, fremgår det af CHMP's evalueringsrapport, at det lægges til grund, at selv om der a priori fandtes en tydelig forbindelse mellem forlænget QT-interval (og dermed et arytmogent potentiale) og denne eksponering, var sidstnævnte ikke den eneste faktor knyttet til anvendelsen af iloperidon, der kunne medføre virkninger såsom torsades de pointes, der kunne forårsage patientens død. Det blev med andre ord lagt til grund, at muligheden for ved brug af bl.a. gentypebestemmelse at kontrollere eksponeringen for iloperidon ikke var tilstrækkelig til at afbøde den risiko, der er forbundet med indtagelsen af dette lægemiddel.
- 137 CHMP har således i evalueringsrapporten forklaret følgende:
- »Eksperterne bemærkede, at årsagssammenhængen mellem eksponeringen for iloperidon og begivenheder såsom torsades de pointes var kompleks og omfattede visse ukendte eller tilfældige elementer, som pr. definition ville være meget svære at kontrollere inden for rammerne af en hvilken som helst plan for risikominimering, der skal gennemføres i klinisk miljø.«
- 138 Hvad for det tredje angår evalueringen af den risikominimerende foranstaltning, der består i brugen af EKG, finder konklusioner vedrørende brugen af gentypebestemmelse anvendelse mutatis mutandis.
- 139 Denne risikominimerende foranstaltnings brug af » $T_{max}$ «, som består i en vurdering af den tid, der forløber indtil opnåelsen af den maksimale plasmakoncentration, er blevet anset for ikke at være tilstrækkelig effektiv under hensyn til en række indre faktorer (knyttet til hver patient) og ydre faktorer (knyttet til tilgængeligheden af en praktiserende kardiolog i de omhandlede kliniske miljøer til at sikre, at patienter, der lider af skizofreni, følges).
- 140 Hvad angår brugen af EKG på det indledende stadium, dvs. på det tidspunkt, hvor iloperidon påtænkes udskrevet, har CHMP anført, at denne brug ikke nødvendigvis gør det muligt at opnå pålidelige oplysninger om patientens QT-interval. I CHMP's evalueringsrapport nævnes således, at »forslaget om at nedbringe iloperidons kontraindikative grænseværdi ved at referere til QT-intervallet på det indledende stadium heller ikke kan accepteres på grund af denne foranstaltnings variation hos samme person i den omhandlede patientgruppe«.
- 141 Eftersom de værdier, der er indhentet ved brug af EKG, varierer meget fra person til person og dermed er uforudsigelige, forekommer brugen af EKG med andre ord ifølge CHMP ikke at være en fuldt tilfredsstillende foranstaltning til at kontrollere virkningerne af indtagelse af iloperidon. Det forekommer ikke muligt at definere en værdi, som kan bruges som varsel for de omhandlede fagkyndige. Ifølge CHMP var det absolut tvivlsomt, om brugen af dette instrument var pålideligt med henblik på at kontrollere den risiko, som iloperidon udgør.
- 142 Hvad for det fjerde angår forslaget om at anvende iloperidon som »andetvalgsbehandling«, dvs. i tilfælde, hvor behandlingen af patienten med et andet lægemiddel ikke har været tilfredsstillende, skal det i forlængelse af de ovenstående udlægninger undersøges, om der er en forståelig sammenhæng mellem de videnskabelige konstateringer, der er blevet bragt til EMA's kundskab, og den i det foreliggende tilfælde omhandlede negative anbefaling.
- 143 I denne henseende fremgår det af sagsakterne for Retten, at sagsøgeren, efter at CHMP afgav den negative udtalelse den 20. juli 2017 og til støtte for sin anmodning om fornyet gennemgang, foreslog, at iloperidon »indikeres som andetvalgsbehandling for skizofreni hos voksne«.
- 144 Sagsøgeren havde på denne baggrund sondret mellem to underkategorier af den samlede patientgruppe, for hvilken selskabet havde til hensigt at påvise et positivt forhold mellem fordele og ulemper ved iloperidon, nemlig for det første patienter, der lider af skizofreni, som er stabiliseret, og for det andet patienter, der befinder sig i en akut krise, og som ikke kan blive helt stabiliseret med et andet lægemiddel på grund af intolerance.



- 145 Forholdet mellem fordele og risici var blevet fundet ugunstigt under hensyn til de overordnede sikkerhedsproblemer, som var til stede for disse to undergrupper (på samme måde, som de var til stede for den samlede gruppe). CHMP's evalueringsrapport påviste i denne henseende en forståelig sammenhæng mellem de medicinske eller videnskabelige konstateringer og de konklusioner, som den indeholder vedrørende anvendelsen af iloperidon som »andetvalgsbehandling«.
- 146 Selv om der, som parterne er enige om at anerkende, stadig er ikke-opfyldte medicinske behov hos patienter, der lider af skizofreni, bl.a. dem, der lider af akatysi, vedrører dette ifølge de oplysninger, der er fremkommet under den fornyede gennemgang, de patienter, der har behov for at have adgang til et lægemiddel uden eller næsten uden tilbøjelighed til at fremkalde en sådan sygdom. Dette er imidlertid ikke tilfældet for iloperidon, der, som CHMP har anført i evalueringsrapporten, udgør »en lav, men ikke en ekstremt lav tilbøjelighed til at fremkalde store ekstrapyramidale symptomer«.
- 147 Hvad for det femte og sidste angår påstanden om, at CHMP ikke havde fremført grunde, der forklarer, hvorfor de foreslåede risikominimerende foranstaltninger samlet set og ikke hver for sig ikke er tilstrækkelige til at kontrollere de sikkerhedsrisici, som iloperidon frembyder, er den ugrundet.
- 148 Det bemærkes i denne henseende, at det i CHMP's udtalelse anføres, at »[i] betragtning af den komplekse årsagssammenhæng mellem eksponering for iloperidon og hændelser som f.eks. torsades de pointes, herunder ukendte og stokastiske elementer samt elementer med en uforudsigelig variabilitet, findes det, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville kunne imødegå den identificerede risiko«.
- 149 Som det desuden fremgår af ad hoc-gruppens holdning af 30. oktober 2017, er det konkluderet, at et antal patienter, uanset hvordan de risikominimerende foranstaltninger kombineres, udsættes for en væsentlig sikkerhedsrisiko, der bl.a. er forbundet med udviklingen af torsades de pointes. Denne gruppe har blandt andre betragtninger anført følgende:
- »Eksperterne bemærkede, at årsagssammenhængen mellem eksponeringen til iloperidon og begivenheder såsom torsades de pointes var kompleks og omfattede ukendte eller tilfældige elementer, som pr. definition ville være meget svære at kontrollere inden for rammerne af en hvilken som helst plan for risikominimering, der skal gennemføres i et klinisk miljø. Under hensyn til disse betragtninger og de tilgængelige oplysninger har flertallet af eksperter konkluderet, at det ikke var muligt at udforme et samlet sæt af risikominimerende foranstaltninger, der gør det muligt på passende vis at imødegå de udpegede risici, og at de foreslåede foranstaltninger i sidste ende ville give en falsk tryghed.«

- 150 Henset til samtlige disse betragtninger skal det fastslås, at konklusionen om, at de af sagsøgeren foreslåede risikominimerende foranstaltninger med henblik på tildeling af markedsføringstilladelse for iloperidon er utilstrækkelige, ikke er behæftet med en begrundelsesmangel eller åbenbart urigtige skøn.

*– Om klagepunktet om en tilsidesættelse af proportionalitetsprincippet*

- 151 Sagsøgeren har gjort gældende, at evalueringen af de foreslåede risikominimerende foranstaltninger er i strid med proportionalitetsprincippet. Sagsøgeren har anført, at det forhold, at samtlige disse risikominimerende foranstaltninger forkastes – og dermed afslaget på tildeling af en markedsføringstilladelse – går videre end hvad der er nødvendigt for at nå målet om en balance mellem risici og fordele. Forkastelsen er ikke den mindst indgribende foranstaltning til på tilstrækkelig vis at minimere de risici, der er forbundet med iloperidon. Ifølge sagsøgeren kunne CHMP have pålagt de gennemførlige risikominimerende foranstaltninger for at sikre, at iloperidon udskrives og indtages på en måde, der kontrollerer risiciene og sikrer et acceptabelt sikkerhedsniveau.



- 152 Ifølge fast retspraksis kræver proportionalitetsprincippet, som nu er fastsat i artikel 5 TEU, at EU-institutionernes retsakter er egnede til at nå de legitime mål, der forfølges med den omhandlede lovgivning, og ikke går ud over, hvad der er nødvendigt for at nå disse mål, hvorved det forudsættes, at såfremt det er muligt at vælge mellem flere egnede foranstaltninger, skal den mindst indgribende foranstaltning vælges, og de forvoldte ulemper må ikke være uforholdsmæssige i forhold til de tilsigtede mål (jf. dom af 4.5.2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, præmis 48 og den deri nævnte retspraksis).
- 153 På et område som det i denne sag omhandlede, hvor den pågældende offentlige myndighed skal foretage komplekse vurderinger, er det kun såfremt en foranstaltning på dette område er åbenbart uhensigtsmæssig i forhold til det mål, som de kompetente institutioner forfølger, at en sådan foranstaltning vil kunne kendes ulovlig (jf. i denne retning dom af 4.5.2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, præmis 49 og den deri nævnte retspraksis, og af 16.3.2016, Dextro Energy mod Kommissionen, T-100/15, EU:T:2016:150, præmis 80 og den deri nævnte retspraksis).
- 154 Ved vurderingen af overholdelsen af proportionalitetsprincippet på det offentlige sundhedsområde skal der tages hensyn til, at menneskers liv og sundhed står øverst blandt de goder og interesser, som er beskyttet ved EUF-traktaten (jf. i denne retning dom af 19.4.2012, Artegoda mod Kommissionen, C-221/10 P, EU:C:2012:216, præmis 99 og den deri nævnte retspraksis; jf. desuden analogt hvad angår medlemsstaternes overholdelse af dette princip på det offentlige sundhedsområde dom af 8.6.2017, Medisanus, C-296/15, EU:C:2017:431, præmis 82 og den deri nævnte retspraksis).
- 155 Retten har fastslået, at netop under hensyn til den eksklusive karakter af de sikkerheds- og virknings- og kvalitetskriterier, som er fastlagt inden for Unionens ordning med harmonisering af tildeling og forvaltning af markedsføringstilladelser til lægemidler, er det udelukkende under hensyntagen til disse kriterier, at forholdsmæssigheden af en foranstaltning om suspension eller tilbagetrækning af en markedsføringstilladelse skal bedømmes. De følger heraf, at de relevante kriterier inden for rammerne af proportionalitetskontrollen er identiske med de kriterier, der er forbundet med beskyttelsen af den offentlige sundhed, og som tages i betragtning i forbindelse med anvendelsen af den relevante lovgivning (jf. i denne retning dom af 3.3.2010, Artegoda mod Kommissionen, T-429/05, EU:T:2010:60, præmis 128).
- 156 I det foreliggende tilfælde synes den af sagsøgeren anvendte argumentation i det væsentlige at være sammenfaldende med den, som i forbindelse med undersøgelsen af det andet anbringendes første klagepunkt er blevet behandlet i præmis 125-150 ovenfor, og ifølge hvilket CHMP har foretaget åbenbart urigtige skøn under behandlingen af de foreslåede risikominimerende foranstaltninger til at imødegå de sikkerhedsproblemer, der er forbundet med iloperidon.
- 157 Eftersom det er blevet fastslået, at disse risikominimerende foranstaltninger, hver for sig eller kombineret med hinanden, ikke er tilstrækkelige til at konkludere, at der er et gunstigt forhold mellem fordele og risici, var CHMP uundgåeligt nødt til at fremsætte en negativ udtalelse om markedsføringstilladelsen for dette lægemiddel. For så vidt som der i forbindelse med et lægemiddel, der har et ugunstigt forhold mellem fordele og risici, ikke findes et mindre indgribende alternativ end at give afslag på en ansøgning om markedsføringstilladelse for dette lægemiddel, kan det ikke gøres gældende, at afslaget på markedsføringstilladelse, der er indeholdt i den anfægtede afgørelse, er åbenbart uforholdsmæssigt.

*– Om klagepunktet om en tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet*

- 158 Sagsøgeren har anført, at CHMP har tilsidesat ligebehandlingsprincippet, for så vidt som udvalget har givet de risikominimerende foranstaltninger, der er foreslået for iloperidon, en anden behandling end den, der er forbeholdt analysen af foreslåede risikominimerende foranstaltninger for andre lægemidler til behandling af skizofreni. Hvad særligt angår sertindol var EKG-måling og andetvalgsbehandling

blevet accepteret som risikominimerende foranstaltninger. I stedet for at afslå at udstede en markedsføringstilladelse for cariprazon havde CHMP ligeledes accepteret, at de identificerede sikkerhedsproblemer for dette lægemiddel blev taget i betragtning i indlægssedlen og i produktresuméet.

- 159 I denne henseende er det fast retspraksis, at ligebehandlingsprincippet kræver, at ensartede forhold ikke må behandles forskelligt, og at forskellige forhold ikke må behandles ensartet, medmindre en sådan differentiering er objektivt begrundet (jf. dom af 29.4.2004, Novartis Pharmaceuticals, C-106/01, EU:C:2004:245, præmis 69 og den deri nævnte retspraksis, af 4.5.2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, præmis 35 og den deri nævnte retspraksis, og af 9.9.2010, CSL Behring mod Kommissionen og EMA, T-264/07, EU:T:2010:371, præmis 113 og den deri nævnte retspraksis).
- 160 Eftersom de videnskabelige oplysninger om lægemidternes sikkerhed i det foreliggende tilfælde er forskellige, er der ikke tale om sammenlignelige situationer.
- 161 Hvad nærmere bestemt angår oplysningerne om forlænget QT-interval og dermed om iloperidons arytmogene potentiale, der har antaget en central karakter i vurderingen af det i det foreliggende tilfælde omhandlede forhold mellem fordele og risici, fremgår det af de af Kommissionen fremlagte oplysninger, som ikke er blevet seriøst bestridt af sagsøgeren, at de videnskabelige konklusioner adskiller sig fra dem, der vedrører cariprazon og sertindol. Hvad bl.a. angår sertindol har Kommissionen præciseret, at de oplysninger, som var blevet fremlagt, havde gjort det muligt at konkludere, at der forelå indikatorer for torsades de pointes, hvilket ikke var tilfældet i forbindelse med evalueringen af iloperidon. Hvad angår sammenligneligheden af de videnskabelige evalueringer af henholdsvis cariprazon og iloperidon har Kommissionen anført, af hvilke grunde der er objektive forskelle på resultaterne af analyserne af forlænget QT-interval, henset til de sikkerhedsmæssige grænseværdier, der er defineret i QT-vejledningerne.
- 162 Som det fremgår af CHMP's evalueringsrapport, synes de rådgivende eksperter at enes om at anerkende, at iloperidon har et betydeligt arytmogent potentiale på grund af forlænget QT-interval, mens dette ikke var tilfældet for cariprazin og sertindol.
- 163 Som svar på Rettens skriftlige spørgsmål som led i foranstaltningerne med henblik på sagens tilrettelæggelse har Kommissionen præciseret, at sertindol, hvis forhold mellem fordele og risici efter suspensionen af markedsføringstilladelsen herfor ikke var blevet revurderet siden 2002, ikke findes i nogen tilladte lægemidler ifølge den centraliserede procedure siden denne dato. Som svar på et spørgsmål stillet i retsmødet er det blevet bekræftet, at de parametre, der tidligere blev taget i betragtning i vurderingen af visse stoffers arytmogene potentiale, var mindre krævende end dem, der nu finder anvendelse, og at den lovgivningsmæssige sammenhæng på dette område har udviklet sig siden 1997.
- 164 Det følger af samtlige disse betragtninger, at sagsøgerens påstand om den angivelige tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet er ugrundet og skal forkastes.
- 165 På denne baggrund skal det andet anbringende forkastes.

*Om det tredje anbringende om, at konsekvensvurderingen af den forsinkede indsættelse af virkningen af iloperidon er behæftet med en begrundelsesmangel og tilsidesætter proportionalitetsprincippet, der er fastsat i artikel 5, stk. 1 og 4, TEU*

- 166 Sagsøgeren har gjort gældende, at konsekvensvurderingen af den forsinkede indsættelse af virkningen af iloperidon, som er grundlæggende inkonsekvent, er behæftet med en begrundelsesmangel og tilsidesætter proportionalitetsprincippet. Sagsøgeren har anført, at CHMP, idet den har anset denne forsinkede indsættelse for at udgøre »en betydelig mangel« ved behandlingen af akutte

eksacerbationer af skizofreni og dermed en yderligere grund til at meddele afslag på markedsføringstilladelse for dette lægemiddel, har undladt at tage hensyn til tre væsentlige omstændigheder. For det første fremgår det af retningslinjerne for klinisk undersøgelse af lægemidler, herunder forberedelser til forlænget frigivelse i behandlingen af skizofreni (*guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*), offentliggjort af EMA den 20.9.2012 (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), hvori det anføres, at den kortvarige virkning af et lægemiddel kan fastslås ved et klinisk forsøg på seks uger, at den umiddelbare virkning ikke nødvendigvis skal bevises for at attestere virkningen af produkter til behandling af denne sygdom. Hvad for det andet angår behandlingen af en kronisk sygdom bør indsættelsen af virkningen af lægemidlet til behandling heraf ikke spille en afgørende rolle, navnlig når dette er ordineret som andetvalgsbehandling, dvs. når brugen af andre produkter har vist sig ikke at virke eller ikke tåles. For det tredje har CHMP i evalueringsrapporten selv indrømmet, at den sene indsættelse af virkning »ikke i sig selv skal anses for at være en hindring« for godkendelsen af iloperidon. CHMP var således af den opfattelse, at den forsinkede indsættelse af virkningen kun begrænsede de kliniske situationer, hvor brugen af dette lægemiddel kunne tænkes.

- 167 Som det fremgår af CHMP's udtalelse (jf. præmis 16 ovenfor), minder Retten om, at CHMP har konkluderet, at den forsinkede indsættelse af virkning af iloperidon er »en betydelig mangel ved behandling af akutte eksacerbationer af skizofreni«.
- 168 Hvad for det første angår påstanden om, at disse konklusioner er selvmodsigende og dermed behæftet med begrundelsesfejl, hviler den på en tendentiøs læsning af CHMP's udtalelse og evalueringsrapport.
- 169 CHMP har ganske vist i evalueringsrapporten anført, at »den konstaterede forsinkede indsættelse ikke i sig selv skal anses for at være en hindring for godkendelsen af iloperidon«.
- 170 Dette betyder dog ikke, at denne indsættelse ikke kan have betydning for det forhold mellem fordele og risici, som dette lægemiddel frembyder.
- 171 I det foreliggende tilfælde har CHMP i evalueringsrapporten anført, at den forsinkede indsættelse af virkningen af iloperidon kan have klinisk betydning i behandlingen af akutte eksacerbationer af skizofreni, dvs. i behandlingen af patienter i den identificerede anden undergruppe. Denne konstatering kunne under omstændighederne i den foreliggende sag bekræfte, at forholdet mellem fordele og risici var ugunstigt.
- 172 I evalueringsrapporten har CHMP således forklaret følgende:
- »Iloperidons effektive virkning er moderat. Lægemidlet har desuden vist sig at have en forsinket indsættelse af virkning, hvilket er en betydelig mangel ved behandlingen af en akutte eksacerbation af skizofreni. Under hensyntagen til iloperidons generelle sikkerhed og effektivitetsprofil er det derfor umuligt at fastlægge den patientgruppe, for hvilken fordelene ved behandlingen vil være større end de store sikkerhedsproblemer.«
- 173 For det andet er påstanden om, at CHMP har tilsidesat proportionalitetsprincippet, for så vidt som udvalget hverken har givet tilladelse – eller endda overvejet – en begrænset indikation for iloperidon, heller ikke overbevisende.
- 174 I denne henseende bemærkes, at proportionalitetsprincippet indebærer, at institutionernes retsakter ikke må gå videre, end hvad der er passende og nødvendigt for gennemførelsen af de med den pågældende ordning lovlige tilsigtede formål, hvorved gælder, at såfremt det er muligt at vælge mellem flere egnede foranstaltninger, skal den mindst bebyrdende foranstaltning vælges, og at byrderne ikke må være uforholdsmæssige i forhold til de tilsigtede mål (jf. den retspraksis, der er nævnt i præmis 152 ovenfor).

- 175 Hvad nærmere bestemt angår spørgsmålet om, hvorvidt en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel skal imødekommes, har den afvejning af dette lægemiddels fordele og risici, der er foretaget af de myndigheder, der har ansvaret for at behandle denne ansøgning, en central plads. Eftersom det er konkluderet, at forholdet mellem fordele og risici er ugunstigt, skal ansøgningen om markedsføringstilladelse afslås. Som Kommissionen har anført, skal ordineringsen af et sådant lægemiddel undgås og derfor ikke overlades til sundhedspersonale.
- 176 For så vidt som CHMP har udstedt en negativ udtalelse om forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon, kan udvalget ikke gyldigt foreholdes at have tilsidesat proportionalitetsprincippet ved at nægte at tildele en »begrænset« markedsføringstilladelse til dette lægemiddel, da sidstnævnte ikke er en »mindre indgribende« og »passende« foranstaltning med henblik på at nå de forfulgte formål.
- 177 Det følger af samtlige disse betragtninger, at konsekvensvurderingen af den forsinkede indsættelse af virkningen af iloperidon hverken er behæftet med en begrundelsesmangel eller tilsidesætter proportionalitetsprincippet.
- 178 Det tredje anbringende kan derfor ikke tages til følge og skal forkastes som ugrundet.

*Det fjerde anbringende om, at forpligtelsen til at identificere den patientgruppe, for hvilken iloperidon giver bedre resultater end andre produkter, tilsidesætter princippet om kompetencetildeling og proportionalitetsprincippet (som fastsat i artikel 5, stk. 1-3, TEU), artikel 12 og artikel 81, stk. 2, i forordning nr. 726/2004 samt ligebehandlingsprincippet*

- 179 Sagsøgeren har i det væsentlige gjort gældende, at den anfægtede afgørelse ved at kræve bevis af sagsøgeren for iloperidons »overlegenhed« i forhold til andre lægemidler til andetvalgsbehandling af skizofreni tilsidesætter princippet om kompetencetildeling, subsidiaritetsprincippet, ligebehandlingsprincippet samt artikel 12 og artikel 81, stk. 2, i forordning nr. 726/2004, idet disse sidstnævnte fastsætter de præcise grunde til, at en ansøgning om markedsføringstilladelse kan afslås.
- 180 For det første har sagsøgeren gjort gældende, at CHMP ved at kræve et bevis af sagsøgeren – bl.a. ved »identificering af den gruppe« for hvilken iloperidon har unikke fordele i forhold til andre produkter til behandling af skizofreni, og endda i forhold til aktuelt tilgængelige produkter samlet set – har opstillet og anvendt en yderligere betingelse for godkendelse. Sagsøgeren har anført, at CHMP, selv om sagsøgeren under den fornyede gennemgang har oplyst, at denne betingelse var i strid med EU-retten, havde opretholdt og anvendt den i sin evalueringsrapport. Sidstnævnte har derfor tilsidesat princippet om kompetencetildeling og subsidiaritetsprincippet samt bestemmelserne i artikel 12, stk. 1, og artikel 81, stk. 2, i forordning nr. 726/2004, ifølge hvilke der kun kan gives afslag på en markedsføringstilladelse, hvis ansøgeren ikke på passende eller tilstrækkelig vis har dokumenteret lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.
- 181 For det andet har sagsøgeren anført, at den anfægtede afgørelse ved på en hidtil uset måde på området for andengenerationsprodukter til behandling af skizofreni at pålægge yderligere krav med henblik på udstedelse af markedsføringstilladelse for iloperidon tilsidesætter ligebehandlingsprincippet. Efter sagsøgerens opfattelse har CHMP aldrig tidligere i evalueringen af sådanne produkter krævet, at disse giver bedre resultater bl.a. med hensyn til tolerance og terapeutisk virkning.
- 182 Kommissionen har anfægtet sagsøgerens argumenter og nedlagt påstand om, at anbringendet forkastes.
- 183 I det foreliggende tilfælde skal det fastslås, at sagsøgerens argumentation til støtte for nærværende anbringende hviler på den fejlagtige forudsætning, at CHMP har pålagt selskabet en betingelse, der ikke er fastsat i gældende ret med henblik på tildeling af markedsføringstilladelse, nemlig at bevise iloperidons overlegenhed i forhold til andre lægemidler til behandling af symptomer på skizofreni.



- 184 En omhyggelig læsning af begrundelserne for den anfægtede afgørelse, navnlig CHMP's evalueringsrapport, lader således klart forstå, at det er som svar på sagsøgerens argumentation om, at iloperidon opfylder et »ikke-opfyldt medicinsk behov« – i og med at dette lægemiddel henvender sig til personer, der lider af en sygdom, for hvilken der ikke findes en fuldt ud tilfredsstillende behandling – at CHMP er blevet nødt til at foretage en sammenlignende undersøgelse af de terapeutiske fordele, som dette lægemiddel giver i forhold til andre andengenerationslægemidler til behandling af symptomer på skizofreni, der aktuelt findes på markedet. CHMP blev navnlig opfordret til at præcisere, om og i hvilket omfang iloperidon udgjorde en mindre risiko end andre aktuelt tilgængelige lægemidler for at fremkalde ekstrapyramidale virkninger, herunder akatisi.
- 185 Dermed er både klagepunkterne om tilsidesættelse af princippet om kompetencetildeling og subsidiaritetsprincippet og klagepunkterne om tilsidesættelse af bestemmelserne i forordning nr. 726/2004 ugrundede. Som Kommissionen med rette har anført, skal grunden til, at en markedsføringstilladelse for iloperidon ikke anbefales af CHMP, findes i den omstændighed, at forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet er ugunstigt, og ikke, som underforstået af sagsøgeren, i resultatet af en sammenligning mellem dette stof og tilladte lægemidler.
- 186 Hvad angår påstanden om, at den evaluering af iloperidon, som CHMP foretog, i strid med ligebehandlingsprincippet viste sig at være meget mere krævende end dem, der vedrørte andre lægemidler til behandling af skizofreni, forekommer den ikke overbevisende.
- 187 Det skal i denne henseende, i forlængelse af det, der er blevet anført i forbindelse med behandlingen af det tredje anbringende (jf. præmis 160 ovenfor), fremhæves, at eftersom de videnskabelige oplysninger om lægemidternes sikkerhed er forskellige, er der ikke tale om sammenlignelige situationer.
- 188 Dette er så meget desto mere tilfældet, når de omhandlede lægemidler tilhører forskellige terapeutiske klasser, eftersom de relevante videnskabelige betragtninger med henblik på vurderingen af sikkerhed og virkning pr. definition varierer fra én sygdomsgruppe til en anden. Som Kommissionen har anført uden at blive modsagt af sagsøgeren, tilhører særligt iloperidon og cisaprid forskellige terapeutiske klasser. Iloperidon er et antipsykotisk lægemiddel, som er omfattet af det terapeutiske område for sygdomme i nervesystemet. Cisaprid er derimod et lægemiddel til behandling af tarm- og stofskiftesygdomme.
- 189 Under alle omstændigheder og selv hvis det antages, at de organer, der har ansvaret for evalueringen af forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse, der er indgivet ifølge den centraliserede procedure, viser sig at være mindre strenge ved identificeringen af de risici, som andre lægemidler frembyder, kan det ikke være et argument for at begrunde tildeling af en markedsføringstilladelse. Vurderingen af et lægemidlets virkning, sikkerhed og uskadethed skal baseres på en objektiv gennemgang af de videnskabelige analyser, der er fremlagt til støtte for en ansøgning om markedsføringstilladelse, og ikke på en sammenlignende gennemgang af de evalueringer, som disse organer foretager. Det er desuden afgørende, at det fastslås, at det omhandlede lægemiddel har fordele med hensyn til virkning og sikkerhed, hvilket begrundet et gunstigt forhold mellem fordele og risici.
- 190 Henset til alle de ovenstående betragtninger må det fjerde anbringende forkastes som ugrundet.

*Det femte anbringende om, at den samlede vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon er utilstrækkeligt begrundet og under alle omstændigheder er åbenbart urigtig*

- 191 Sagsøgeren har i det væsentlige gjort gældende, at den samlede vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon, som CHMP har foretaget, ikke er utilstrækkeligt begrundet og under alle omstændigheder er åbenbart urigtig. Selv hvis de begrundelsesfejl og -mangler, som sagsøgeren har identificeret, inden for rammerne af de fire første anbringender i det foreliggende søgsmål isoleret set ikke kunne anses for at være åbenbare, overvurderer de samlet set risiciene og undervurderer de

unægtelige fordele, som iloperidon frembyder (nemlig lav akatysi og en nedsat tilbagefaldsgrad), og konkluderer derfor, at forholdet mellem fordele og risici er ugunstigt. Sagsøgeren har gjort gældende, at CHMP ud over disse fordele synes at have overset den omstændighed, at skizofreni er en alvorlig sygdom, og vigtigheden af de ikke-opfyldte behov hos de pågældende patienter.

192 Kommissionen har nedlagt påstand om frifindelse.

193 Det bemærkes, at sagsøgeren med det foreliggende anbringende i det væsentlige ikke tilføjer noget nyt til det, der er blevet fremført inden for rammerne af de fire første anbringender. Sagsøgeren har således begrænset sig til at anføre, at CHMP synes at have overset alvoren af den sygdom, som skizofreni er, vigtigheden af de ikke-opfyldte behov og de fordele, som iloperidon giver i behandlingen af symptomerne (nemlig lav akatysi og en væsentlig nedsættelse af tilbagefaldsgraden). Sagsøgeren har heraf udledt, at disse elementer ud fra al rimelighed burde have fået CHMP til at formulere en positiv anbefaling om markedsføringstilladelse af lægemidlet.

194 I denne henseende bemærkes, at afgørelsen om tilladelse til eller afslag på at markedsføre et lægemiddel skal baseres på en gennemgang af den påkrævede kvalitet, sikkerhed og virkning heraf, en gennemgang, der i princippet skal hvile på en objektiv vurdering af lægemidlets sandsynlige virkninger under hensyn til de videnskabelige oplysninger, der er fremlagt af ansøgerne om markedsføringstilladelse. Det kræves således, at de tvingende hensyn til den offentlige sundhed tildeles en afgørende betydning (jf. bl.a. præmis 45 og 46 ovenfor).

195 Selv om det i den foreliggende sag ganske vist er ubestridt, at der fortsat er et stort medicinsk behov i de farmakologiske behandlinger, der aktuelt findes til behandling af symptomer på skizofreni, må dette ikke få de organer, der har ansvaret for at behandle de ansøgninger om markedsføringstilladelse, som de forelægges, til i undersøgelsen af det omhandlede lægemiddels forhold mellem fordele og risici at være mindre krævende hvad angår de parametre, der skal tages hensyn til i evalueringen af dette lægemiddels sikkerhed.

196 Det følger af det ovenstående, at det femte anbringende skal forkastes, og at Kommissionen dermed skal frifindes i det hele.

### **Sagsomkostninger**

197 Ifølge procesreglementets artikel 134, stk. 1, pålægges det den tabende part at betale sagsomkostningerne, hvis der er nedlagt påstand herom. Da sagsøgeren har tabt sagen, bør det pålægges denne at betale sagsomkostningerne i overensstemmelse med Kommissionens påstand herom.

På grundlag af disse præmisser  
udtaler og bestemmer

RETTEN (Sjette Afdeling):

- 1) **Europa-Kommissionen frifindes.**
- 2) **Vanda Pharmaceuticals Ltd betaler sagsomkostningerne.**

Spielmann

Csehi

Spineanu-Matei

Afsagt i offentligt retsmøde i Luxembourg den 19. december 2019.

Underskrifter

## Indhold

Sagens baggrund .....	2
Retsforhandlinger og parternes påstande .....	3
Retlige bemærkninger .....	4
Formaliteten .....	4
Realiteten .....	6
Indledende betragtninger om karakteren og omfanget af domstolsprøvelsen .....	6
– Påmindelser om hovedelementerne af den centraliserede procedure for markedsføringstilladelse for humanmedicinske lægemidler som reguleret ved forordning nr. 726/2004 .....	6
– Om omfanget og rækkevidden af domstolsprøvelsen .....	8
Om det første anbringende om, at vurderingen af den arytmogene risiko, som iloperidon er forbundet med, er behæftet med en begrundelsesmangel, et åbenbart urigtigt skøn og en tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet .....	9
– Om overholdelsen af begrundelsespligten .....	10
– Om påstanden om, at vurderingen af den risiko, som iloperidon er forbundet med, ikke er i overensstemmelse med retningslinjerne for forlængelsen af QT/QTc-intervallet .....	12
– Om påstanden, i henhold til hvilken CHMP's rapport ikke er i overensstemmelse med EMA's nuværende praksis, for så vidt som der ikke er taget hensyn til de positive erfaringer efter markedsføringen af iloperidon .....	15
– Om påstanden, i henhold til hvilken CHMP uretmæssigt er blevet påvirket af bemærkningerne fra ad hoc-gruppen af eksperter af 30. oktober 2017 .....	17
Det andet anbringende om, at de risikominimerende foranstaltninger, der er foreslået for iloperidon, er behæftet med en begrundelsesmangel og et åbenbart urigtigt skøn og tilsidesætter proportionalitetsprincippet, som fastsat i artikel 5, stk. 1 og 4, TEU, og ligebehandlingsprincippet ....	18
– Om klagepunktet, ifølge hvilket evalueringen af de risikominimerende foranstaltninger er behæftet med en tilsidesættelse af begrundelsespligten og åbenbart urigtige skøn .....	19
– Om klagepunktet om en tilsidesættelse af proportionalitetsprincippet .....	23
– Om klagepunktet om en tilsidesættelse af ligebehandlingsprincippet .....	24
Om det tredje anbringende om, at konsekvensvurderingen af den forsinkede indsættelse af virkningen af iloperidon er behæftet med en begrundelsesmangel og tilsidesætter proportionalitetsprincippet, der er fastsat i artikel 5, stk. 1 og 4, TEU .....	25
Det fjerde anbringende om, at forpligtelsen til at identificere den patientgruppe, for hvilken iloperidon giver bedre resultater end andre produkter, tilsidesætter princippet om kompetencetildeling og proportionalitetsprincippet (som fastsat i artikel 5, stk. 1-3, TEU), artikel 12 og artikel 81, stk. 2, i forordning nr. 726/2004 samt ligebehandlingsprincippet .....	27



Det femte anbringende om, at den samlede vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon er utilstrækkeligt begrundet og under alle omstændigheder er åbenbart urigtig .....	28
Sagsomkostninger .....	29